



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Beyinde Demir Birikimiyle Giden Nörodejeneratif Hastalıklarda
(NBIA) Nicel Duyarlılık Haritalaması (QSM) ile Demirin
Kantitatif ölçümü ve Klinik Korelasyonu**

Dr. Özge UYGUN YILDIRAN

(Uzmanlık Tezi)

**Tez Danışmanı:
Prof.Dr. Zuhale YAPICI**

İSTANBUL- 2020

ÖNSÖZ

Yaşamım boyunca tüm çabalarıyla mutluluğum ve geleceğim için çalışan, bana daima inanan canım aileme ve tıp fakültesinde tanıştığım günden bu yana yanımda olan, her zaman daha iyisi olabilmem için beni destekleyen sevgili eşim Mehmet'e,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, aynı anda iyi bir insan, iyi bir klinisyen ve iyi bir araştırmacı olabilmenin mümkün olduğunu gösteren, tez çalışması süresince ve diğer tüm konularda hep yanımda olan, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Zuhâl Yapıcı'ya,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren, tecrübe, bilgi ve birikimlerini her zaman benimle paylaşan, her zaman yanımda hissettiren Nöroloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül Baykan'a

Danışman hocam olduğunu öğrendiğim günden beri her konuda yardım ve desteğini gördüğüm, sevgili abim ve hocam Doç. Dr. Başar Bilgiç'e,

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecince EMG laboratuvarının kapılarını bize ve hastalarımıza açık tutan, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ali E. Öge, Prof. Dr. Barış Baslo ve Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan'a,

Tüm asistanlığım sürecince yetişmemde büyük emekleri olan Prof. Dr. Oğuzhan Çoban, Prof. Dr. Mefkure Eraksoy, Prof. Dr. Hakan Gürvit, Prof. Yeşim Parman, Prof. Dr. Haşmet Hanağası, Prof. Dr. Nerses Bebek, Prof. Dr. Candan Gürses, Prof. Dr. Murat Kürtüncü, Prof. Dr. Nilüfer Yeşilot, Doç. Dr. Hacer Durmuş Tekçe, Doç. Dr. Pınar Tektürk, Doç. Dr. Esmâ Ekizoğlu, Uzm. Dr. Tuncay Gündüz, Uzm. Dr. Nermin Görkem Şirin ve Uzm. Dr. Zeynep Tüfekçioğlu'na,

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük emeği geçen Prof. Dr. Alpay Özcan başta olmak üzere Prof. Dr. Alp Dinçer ve tüm Özel Acıbadem Altunizade Hastanesi radyoloji ekibine, yardımları için sevgili anesteziist Dr. Gülay Kır'a,

Çocuk ve Ergen Nörolojisi Bilim Dalı'nda tez süresi boyunca bana ve hastalarımıza her konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen sevgili sekreterimiz Selvare Pınar'a, sevgili Yasemin Ünal ve Merve Ahıs'a,

Kliniğimizde hastalarımıza eşsiz hizmet veren, kliniğimizin olmazsa olmaz hemşire ekibine, başta Asiye Ayvaz, Bayse Akbaş, Nevin Özgür, Hülya İncekara, Gülnur Evmek olmak üzere tüm sevgili hemşirelerimize ve canımız Gülşen ablamıza,

Uzmanlık eğitimim sürecinde her zaman yanımda olan, beni hep motive eden, bilgi ve deneyimlerini, yardımlarını esirgemeyen başta biricik arkadaşlarım Dr. Zerrin Karaaslan, Dr. Gulshan Yunisova, Dr. Özgü Kizek ile Dr. Ayşenur Özdağ Acarlı, Dr. Çağla Çınar Balcıoğlu, Dr. Gülnar İbrahimova, Dr. Canan Duman İlki, Dr. Volkan Taşdemir, Dr. İnci Emekli ve diğer tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Özge UYGUN YILDIRAN

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	viii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. DEMİR METABOLİZMASI VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA YERİ:	8
2.2. NÖROLOJİK HASTALIKLARDA DEMİR BİRİKİMİ	10
2.2.1. Alzheimer Hastalığı	10
2.2.2. Parkinson Hastalığı	10
2.2.3. Multipl Skleroz (MS):	11
2.2.4. Amiyotrofik Lateral Skleroz	12
2.2.5. Hungtinton Hastalığı	12
2.2.6. NBIA- Beyinde Demir Birikimi İle Giden Hastalıklar	13
2.3. DİĞER METAL BİRİKİMİ İLİŞKİLİ HASTALIKLAR:	13
2.3.1. Bakır Birikimiyle Giden Hastalıklar	13
2.3.2. Wilson Hastalığı	14
2.3.3. Hipermanganezemi	15
2.4. NBIA (BEYİNDE DEMİR BİRİKİMİ İLE GİDEN NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR):	16
2.4.1. Madde Birikimi Hastalıklarının Görüntülme Özellikleri	20

2.4.2. NBIA Grubu Hastalıkların Radyolojik Özellikleri	21
2.4.3. NBIA Grubu Hastalıklarının Ayırıcı Tanısı.....	22
2.5. NBIA GRUBU HASTALIKLARIN ALT TIPLERİ:	24
2.5.1. PKAN.....	24
2.5.2. PLAN:	29
2.5.3. MPAN:	31
2.5.4. BPAN:	33
2.5.5. CoPAN:	35
2.5.6. FAHN (Yağasidi 2 Hidroksilaz ilişkili Nörodejenerasyon):	36
2.5.7. KUFOR-RAKEB Hastalığı (KRH):.....	36
2.5.8. Demir Metabolizması İle ilişkili NBIA Tipleri:	37
2.5.9. Aseruloplazminemi:	38
2.5.10. Nöroferritinopati	39
2.5.11. Woodhouse-Sakati Sendromu (WSS).....	40
2.5.12. YENİ TANIMLANAN NBIA ALT TIPLERİ:	41
2.5.12.1. SCP2 ilişkili Lökoensefalopati İle Distoni Ve Motor Nöropati	41
2.5.12.2. GTPBP2 ilişkili Hastalık	41
2.6. BEYİNDE DEMİR BİRİKİMİNİN GÖSTERİLMESİ	42
2.6.1. Demirin Manyetik Özellikleri Ve Duyarlılık Görüntülemesindeki Yeri:	42
2.6.2. Demir Bileşikleri Ve Duyarlılık Değişkenleri	43
2.6.3. NON-Hem Demirin İnsan Beyninde Yeri:	44
2.6.4. Demir Birikimine Hassas Görüntüleme Yöntemleri:.....	47
2.6.4.1. T1 VE T2 MRG Kesitleri	47
2.6.4.2. Relaksometri:	47
2.6.4.3. Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI):	48
2.6.4.4. Nicel Duyarlılık Haritalaması (QSM):	48
2.6.5. Beyinde Demir Haritalamasını Etkileyen Faktörler:.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	51
3.2. DİSTONİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	52
3.3. MANYETİK DUYARLILIK HARİTALAMA VE GÖRÜNTÜ İŞLEME HESAPLARI.....	52
3.4. HASTALARIN 3 TESLA KRANYAL MANYETİK REZONANS (MR) VE NİCEL DUYARLILIK HARİTALAMASI (QSM) GÖRÜNTÜLERİNİN ELDE EDİLMESİ	54

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	60
4. BULGULAR	61
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	61
4.2. QSM SONUÇLARI	63
4.2.1. Sağlıklı Kontrollerde QSM Sonuçları	63
4.2.2. Hasta grubunda QSM sonuçları	64
4.2.3. Sağlıklı Kontrol Grubu ile Hasta Grubu Arasında QSM ile Bazal Gangliada Demir Birikimi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	66
4.2.4. Sağlıklı Kontrol Grubu ile PKAN Hastaları Arasında QSM ile Bazal Ganglia'da Demir Birikiminin Kıyaslanması:	67
4.2.5. Sağlıklı Kontrol Grubu ile MPAN Hastaları Arasında QSM ile Bazal Ganglia'da Demir Birikiminin Kıyaslanması:	69
4.2.6. Homozigot PKAN Hastaları ile Bileşik Heterozigot PKAN Hastalarının QSM ile Demir Birikimi Açısından Karşılaştırılması	70
4.2.7. Klasik ve Atipik PKAN tanıli hastalarının QSM ile demir birikimi açısından karşılaştırılması.....	71
5. TARTIŞMA.....	72
6. KAYNAKLAR.....	80
7. ÖZGEÇMİŞ	91
8. EKLER	95
EK-1: Etik Kurul Onayı	95
EK 2: Aydınlatılmış Onam Formu	96
EK 3- Fahn Marsden Distoni Değerlendirme Ölçeği.....	100

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Bakır metabolizması ile ilişkili hereditör ve edinsel hastalıklar	13
Tablo 2: NBIA altgrupları, klinik ve kalıtım paternleri (58)	17
Tablo 3: Metallerin MRG sekanslarında görünüm özellikleri	21
Tablo 4: NBIA ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (57).....	23
Tablo 5: birinci kolonda demirin 30-100, ikinci kolonda ise 48-81 yaş aralığında beyinde önemli bölgelerde demirin mg/kg cinsinden değeri verilmiştir.	46
Tablo 6: Sağlıklıların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	51
Tablo 7: Sağlıklıların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:	51
Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri	62
Tablo 9: 11 sağlıklı gönüllünün %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) ± SD	63
Tablo 10: 16 hastanın %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) ± SD.....	64
Tablo 11: PKAN tanılı hastaların (n=9) %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) ± SD	64
Tablo 12: MPAN tanılı hastaların (n=3) %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) ± SD	65
Tablo 13: PLAN tanılı hastaların (n=2) %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) ± SD	65
Tablo 14: Kufor Rakeb tanılı hastaların (n=2) %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) ± SD	65

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Fenton reaksiyonu ile serbest oksijen radikallerinin oluşumu, O ₂ : Oksijen, O ₂ ⁻ : Süper Oksit, HO: Hidroksil, H ₂ O ₂ : Hidrojen Peroksit	9
Şekil 2: Sıklık sırasında göre NBIA alt tipleri	18
Şekil 3: NBIA hastalıklarında başlıca hücre içi enzimatik yollar (57).....	20
Şekil 4: NBIA hastalıklarının MRG algoritması, MRG:manyetik rezonans görüntüleme, GP: globus pallidus, NAD: nöroaksonal dejenerasyon, FAHN: yağ asidi hidroksilaz 2 ilişkili nörodejenerasyon, WSS: Woodhouse Sakati sendromu, PKAN: pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon, SENDA: çocukluk çağında statik ensefalopatisi ve erişkin yaşta nörodejenerasyon, NFL: nöroferritinopati, KRH: Kufor Rakeb hastalığı, ACP: Aseruloplazminemi, C: kaudat nükleus, P: putamen, T: talamus	22
Şekil 5: Pantotenattan Coenzim A sentezi	25
Şekil 6: Kaplan gözü bulgusu.....	28
Şekil 7: GP de demir birikimine bağlı T2 ve T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens görünüm ve serebellar atrofi	31
Şekil 8: MPAN'da GP ve SN'de demir birikimine bağlı T2 hipointens görünüm	32
Şekil 9: Aksial T2 kesitlerde GP ve SN'de demir birikimine bağlı hiperintens görünüm, T1 ağırlıklı görüntülemelerde ise SN'de hiperintens halo görünümü	33
Şekil 10: CN, P de T2 ağırlıklı kesitlerde ödemli görünüm, korpus kallozumda incelleme	35
Şekil 11: GP, P, T,NR ve DN'de demir birikimine bağlı olarak aksial T2 kesitlerinde hipointens görünüm	38
Şekil 12: Demirin beyinde uzamsal dağılımının ilk çalışması. A-Bazal gangliyonlar, B ve C-mezensefalik yapılar, D ve E-dentat nükleus, F-G-mezensefalik yapılarda	45

Şekil 13: Sağlıklı insan beyninin QSM görüntüleri şekilde gösterilmiştir. Parlak alanlar yüksek duyarlılığı, daha paramanyetik alanları göstermektedir. Paramanyetik alanlar bazal ganglia (A, B), korteks (C), nukleus ruber ve substansiya nigra (D, E) diyamanyetik akmaddeye göre daha açık renkli görünmektedir. Görüntüler-0.25 ppm ile 0.25 ppm arasında ölçeklendirilmiştir (35).....	49
Şekil 14: Bir PKAN hastasında bazal ganglia çekirdeklerinin çizimi.....	56
Şekil 15: Sağlıklı kontrol ve PKAN tanılı hastanın örnek QSM görüntülemesi.....	Error!
Bookmark not defined.	
Şekil 16: PKAN tanılı hastanın T2, SWI, QSM görüntülemeleri	57
Şekil 17: MPAN tanılı hastanın T2, SWI, QSM görüntülemeleri.....	58
Şekil 18: PLAN tanılı hastanın örnek T2, SWI, QSM görüntülemesi	59
Şekil 19: QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm: parts per million, CN: kaudat nukleus, GP: globus pallidus, NR: nukleus ruber, SN: substansiya nigra, P: putamen, Th: talamus	66
Şekil 20: PKAN: Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon, QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm:parts per million, CN: kaudat nukleus, GP: globus pallidus, NR: nukleus ruber, SN: substansiya nigra, P: putamen, Th: talamus	67
Şekil 21: MPAN: Mitokondrial membran protein ilişkili nörodejenerasyon, QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm: parts per million, , GP: globus pallidus, SN: substansiya nigra,.....	69
Şekil 22: PKAN: Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon, QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm: parts per million, CN: kaudat nukleus	70
Şekil 23: PKAN: Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon, QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm: parts per million, SN: substansiya nigra	71

KISALTMALAR

NBIA	: Beyinde demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklar
PKAN	: Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon
PLAN	: Fosfolipaz A2 ilişkili nörodejenerasyon
MPAN	: Mitokondriyal membran protein ilişkili nörodejenerasyon
FAHN	: Yağ asidi hidroksilaz ilişkili nörodejenerasyon
BPAN	: Beta propeller protein ilişkili nörodejenerasyon
CoPAN	: CoASY ilişkili nörodejenerasyon
KRH	: Kufor Rakeb Hastalığı
WSS	: Woodhouse Sakati Sendromu
AC	: Aseruloplazminemi
NFL	: Nöroferritinopati
WH	: Wilson Hastalığı
İPH	: İdyopatik Parkinson Hastalığı
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
AH	: Alzheimer Hastalığı
MS	: Multipl Skleroz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR	: Manyetik Rezonans
QSM	: Nicel Duyarlılık Haritalaması
SWI	: Duyarlılık Ağırlıklı görüntüleme
GRE	: Gradient Eko
BG	: Bazal Ganglia
GP	: Globus Pallidus
CN	: Kaudat Nükleus
Th	: Talamus
P	: Putamen
SN	: Substansia Nigra
NR	: Nukleus Ruber
VEP	: Visüel Uyandırılmış Potansiyel

EMG	: Elektromyografi
EEG	: Elektroensefalografi
ERG	: Elektoretinografi
ETS	: Elektron Transport Sistemi
BFMS	: Burke Fahn Marsden Skalası
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
NO	: Nitrik Oksit
O₂	: Oksijen
O₂⁻	: Süper Oksit
HO	: Hidroksit
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
X^D	: X'e bağlı dominant
Mn	: Mangan
Cu	: Bakır
Ca	: Kalsiyum
Fe	: Demir
CoA	: Koenzim A
EOS	: Eye of Tiger sign (Kaplan gözü bulgusu)
HSP	: Herediter Spastik Parapleji
DM	: Diabetes Mellitus
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
SCP	: Sterol Taşıyıcı Protein
ppm	: Parts per million
MSA	: Multisistem Atrofi
SMA	: Spinal Müsküler Atrofi
CoASY	: Co A Sentaz



ÖZET

Tez Tanıtımı: Özge Uygun Yıldırım, Beyinde Demir Birikimi ile Giden Nörodejeneratif Hastalıklarda (NBIA) Nicel Duyarlılık Haritalaması (QSM) ile Kantitatif Demir Ölçümü ve Klinik ile İlişkisinin Değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2020.

Giriş ve Amaç: Beyinde demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklar (NBIA) demirin özellikle bazal gangliada birikimi ve buna bağlı progresif motor disfonksiyon, kognitif yıkım, epilepsi, oküler bulguları, polinöropati gibi çeşitli bulgulardan biri ya da birkaçının birlikte olduğu heterojen bir grup nörodejeneratif hastalıktır. Bu çalışmamızda amaç NBIA hastalıklarının ortak patogenezinde yer alan demirin bazal gangliada birikiminin demire hassas yeni bir yöntemle gösterilmesi, demir değerlerinin klinik seyir, hastalık alt tipi, başlangıç yaşı ve sağlıklı kontrollerdeki demir ölçümleri ile kıyaslanmasıdır. Kantitatif demir ölçümüyle hem hastalık progresi ve demir miktarı arasındaki ilişki, hem de NBIA alt grupları arasında demir birikimi açısından fark olup olmadığı anlaşılabilecek, bu ileride gerçekleşecek tedavilerin öncesi ve sonrasında tedavi etkinliğinin ölçülebilirliği açısından önemli bir adım olacaktır.

Araç ve Yöntem: Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Çocuk ve Ergen Nörolojisi Bilim Dalı'nda, genetik tanısı konulmuş 16 NBIA hastası ve bu grupla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 11 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun 3 Tesla Manyetik Rezonans (MR) görüntülemeleri yapılmış, T1, T2 kesitleri, duyarlılık ağırlıklı inceleme (SWI), MR spektroskopisi ve MR traktografi incelemeleri elde edilmiştir. SWI görüntülemelerinden yola çıkılarak bazal gangliada (globus pallidus-GP, kaudat nükleus-KN, substantia nigra-SN, talamus, nükleus ruber-NR ve putamen) kantitatif demir miktarı QSM yöntemiyle değerlendirilmiş ve sonuçlar parts per million (ppm) cinsinden verilmiştir. Bununla birlikte klinik ağırlığın belirlenmesi için Burke Fahn Marsden distoni skorlaması (BFMS) kullanılmıştır. Ölçülen parametreler hasta ve kontrol grupları arasında SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hasta grubu (n=16, 9 PKAN, 3 MPAN, 2 PLAN, 2 Kufor Rakeb hastası) ile sağlıklı kontrollerin QSM yöntemiyle demir ölçümleri kıyaslandığında hasta grubunda GP'de sağlıklılardan yaklaşık 2 kat daha fazla demir birikimi olduğu saptandı

($p=0.008$). Buna karşın sağlıklı popülasyonda putamende demir miktarı hasta grubu göre 2,5 kat daha fazlaydı ($p=0.015$). Hastalık alt grupları ile sağlıklı kontroller tek tek kıyaslandığında PKAN'da GP'de sağlıklı kontrollere göre demir miktarı 2,5 kat yüksek bulundu ($p=0.001$). Öte yandan sağlıklı kontrollerde CN daha fazla demir birikimi saptandı ($p=0.026$). Bileşik heterozigot ve homozigot PKAN hastaları kendi arasında kıyaslandığında bileşik heterozigot hastalarda CN'de demir homozigotlara göre 4 kat fazlaydı ($p=0.036$). Klinik olarak klasik ve atipik PKAN hastaları kıyaslandığında atipik PKAN hastalarında SN'de demir 2,5 kat daha yüksek saptandı ($p=0.024$). MPAN hastalarında ise sağlıklı kontrollere göre demir miktarı GP ve SN'de yaklaşık 2,5 kat yüksek saptandı ($p=0.005$, $p=0.036$). PKAN ve MPAN hastaları kendi aralarında değerlendirildiğinde demir birikimi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Demir birikimi ile başlangıç yaşı, klinik ağırlık (BFMS), cinsiyet, hastalık alt tipleri arasında korelasyon saptanmadı. PLAN ve Kufor Rakep hastaları sayıca az oldukları için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tartışma: Bu bulgular, NBIA grubu hastalıklar ve alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde GP'de demir birikiminin kliniğin şekillenmesinde kilit rolü olduğunu göstermektedir. Hastalıklar ile başlangıç yaşları, cinsiyet, NBIA alt grupları karşılaştırıldığında anlamlı korelasyon olmaması hastalıkların heterojen bir klinik seyir gösterdiğini düşündürmektedir. Homozigot ve bileşik heterozigot PKAN hastaları karşılaştırıldığında bileşik heterozigot hastalarda sağlıklı kontrollerle benzer şekilde CN'de daha fazla demir birikiminin gösterilmesi hastalığın bileşik heterozigot grubunda daha yavaş seyir gösterdiğini düşündürmektedir. Atipik ve tipik PKAN hastalarında demir ölçümleri karşılaştırıldığında atipik PKAN hastalarında SN'de daha fazla demir birikiminin saptanması atipik PKAN hastalarında parkinsonizmin distoniye göre daha sık gözlenmesi ile ilişkilendirilebilir. Sağlıklı kontrollerde hasta grubuna göre putamende demir birikiminin daha fazla olması NBIA'da patolojinin putamen ile ilişkili olmadığını desteklemektedir. Yaş ile sağlıklı kontrollerde putamende demir birikimi arasında korelasyon bulunmuş, hasta popülasyonda ise putamen, substansia nigra ve nükleus ruberde demir miktarı arasında korelasyon saptanmıştır. Bu durum hastalık patogenezinde nükleus ruber ve substansia nigranın da rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: NBIA, QSM, bazal ganglia, PKAN, MPAN, Kufor Rakeb Hastalığı, PLAN, demir birikimi

SUMMARY

Presentation of the Thesis: Özge Uygun Yıldırım, Quantitative Measurement of Iron in NBIA patients with Quantitative Susceptibility Mapping and Clinical Evaluation, Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Thesis in Neurology, Istanbul, 2020.

Introduction: Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) is a rare and heterogeneous group of disorders characterized by progressive motor dysfunction, cognitive impairment, epilepsy, ocular findings as well as radiologic and pathologic evidence of excessive iron accumulation in brain, particularly in the basal ganglia (BG). The aim of this study is to demonstrate and measure quantity of iron in BG with a new sensitive method and compare it among BG nucleus. As well as, it is aimed to show the correlation between amount of iron accumulation and the clinical course of disease, disease subtypes, age of onset.

Methods: In this study, patients genetically diagnosed with NBIA (n = 16, 9 PKAN, 3 MPAN, 2 PLAN, 2 Kufor Rakeb disease), age and gender compatible 11 healthy control group were investigated in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Department of Child and Adolescent Neurology. Three Tesla Magnetic Resonance (MR) images were performed, T1, T2 images, susceptibility-weighted imaging (SWI), MR spectroscopy and MR tractography studies were obtained. Based on SWI imaging, the amount of quantitative iron in BG nuclei (GP, CN, SN, thalamus, NR and putamen) was evaluated by the QSM method and the results were given in parts per million (ppm). Also, Burke Fahn Marsden dystonia scale was used to determine the clinical weight. The measured parameters were compared between the patient and control groups by using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) program.

Results: There was approximately more than 2 times iron accumulation in the GP in NBIA patients. In contrast, the amount of iron in putamen was 2.5 times higher in healthy controls compared to NBIA patients. While the disease subgroups and healthy controls were compared, the amount of iron in GP of patients with PKAN was found 2.5 times higher than healthy controls. On the other hand, more iron accumulation was revealed in CN in healthy controls. When PKAN patients with compound heterozygous and homozygous mutations compared, more than 4 times iron was detected in CN of

patients with compound heterozygous mutation. While classic and atypical PKAN patients were compared, iron was 2.5 times higher in SN in atypical patients. In MPAN patients, iron amount was 2.5 times higher in GP and SN compared to healthy controls. When PKAN and MPAN patients were evaluated among themselves, no significant difference was observed in terms of iron accumulation. There was no correlation between iron accumulation and age of onset, clinical weight (BFMS), sex, and subtypes of disease. Since the number of patients with PLAN and Kufor Rakep are limited, no statistical evaluation could be made.

Discussion: These findings showed iron accumulation in GP has a key role in pathology of NBIA diseases. There is no significant correlation between the amount of iron and diseases course, age, gender and subgroups. Comparing iron measurements in atypical and typical PKAN patients and detection of more iron accumulation in the SN in atypical PKAN patients that may be associated with more frequent observation of parkinsonism than dystonia in clinical course. In healthy controls, more iron accumulation in putamen supports the pathology of NBIA diseases is not related to putamen. A correlation was found between iron accumulation and age in putamen in healthy controls, whereas there was correlation between age and amount of iron in putamen, substantia nigra and nucleus ruber of patients. This situation suggests that nucleus ruber and substantia nigra also has important role in the pathogenesis of the disease.

Keywords: NBIA, QSM, basal ganglia, PKAN, MPAN, Kufor Rakeb Disease, PLAN, iron accumulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyinde demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklar (NBIA) bazal gangliada demir birikimiyle seyreden, heterojen genetik geçişli, nörodejenerasyona neden olan bir grup hastalıktır. Hastalıkta öncelikli olarak bazal gangliada etkilenme olduğu için klinik özellikler buna göre şekillenmektedir. Belirtiler yaşa bağlı değişkenlik göstermekle birlikte etkilenen bireylerde erken yaşta başlayan hareket ve postür bozuklukları, kore, parkinsonizm, demans bulguları, göz hareket kusurları, uyku patern bozuklukları, psikotik ve serebellar bulgular, pigmenter retinopati görülebilir (1).

NBIA grubu hastalıklar yeni mutasyonların bulunmasıyla birlikte 10 alt gruba ayrılmıştır. En sık görülen formu, hastalığın %50'den fazlasını etkileyen PKAN'dır. İkinci en sık form ise %20 oranında görülen PLAN hastalarının oluşturduğu gruptur. Diğer altgruplar ise sıra ve yüzdeleriyle belirtilmiştir: Mitokondriyal Membran Protein ilişkili Nörodejenerasyon (MPAN) (%10), İdiopatik (%8), Beta Propeller Protein ilişkili Nörodejenerasyon (BPAN) (%7), Aseruloplazminemi (AC), Nöroferritinopati (NFL), CoA sentetaz ilişkili Nörodejenerasyon (CoPAN), Woodhouse Sakati Sendromu (WSS), Kufor Rakeb Hastalığı (KRH) (%2), Yağ Asidi Hidroksilaz ilişkili Nörodejenerasyon (FAHN) (%1). NBIA dışı demir birikimi ile giden diğer hastalıklar ise %2 oranında görülmektedir. BPAN ve Nöroferritinopati dışındaki hastalıklar OR kalıtılmakla birlikte BPAN X'e bağlı, NFL ise OD kalıtılmaktadır (2).

PKAN; tüm dünyada 1-2/1.000.000 oranında görülen en sık form olmakla birlikte hastalığa sebep olan mutasyon *PANK2* genindedir. *PANK2*, pantotenat kinaz enzimini kodlar ve 20. kromozomda yer alır. Hastalık en çok missens mutasyon sonucu oluşmaktadır. Pantotenat kinaz enzimi CoA sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta rol oynar, demir metabolizmasında direk etkili olmamakla birlikte CoA yüksek enerjili bir bileşik olması nedeniyle ve hücre içi demir transportu da dahil enerji gerektiren tüm olaylarda enerji kaynağı olarak kullanıldığı için indirek etkiyle hastalığa yol açtığı düşünülmektedir. Hastalığın iki klinik formu vardır. Erken başlangıçlı formunda (<6 yaş) progresif yürüme güçlüğü, parkinsonizm, serebellar bulgular, uyku ve davranış

değişiklikleri görülmekteyken geç başlangıçlı formunda davranış değişiklikleri ve psikiyatrik bulgular daha belirgin olmaktadır (3).

PKAN grubu hastalarda yapılan kranyal MRG'de T2 ağırlıklı kesitlerde BG'de kaplan gözü görünümü (GP anteromedialinde hiperintens ve etrafındaki hipointens görünüm) bu grubun tipik MRG bulgusudur. Aynı zamanda difüzyon ağırlıklı kesitlerde BG'de fraksiyonel anizotropide azalma, MR Spektroskopi görüntülemelerinde nörodejenerasyon bulgularını yansıtan L-aspartat düzeyinde azalma dikkati çekmektedir. MPAN, BPAN, PLAN ve diğer NBIA alttiplerinde bazal ganglialarda santral hiperintensite olmaksızın yaygın hipointens görünüm dikkati çekmektedir (4).

PLAN grubun 2. en sık görülen formu olup *PLA2G6* gen mutasyonu ile ilişkilidir. Bu gen 22. kromozomda yer alır, fosfolipaz A2 enzimini kodlar. Bu enzim fosfolipidlerin yapısındaki 2.açıl grubunu hidrolize ederek hücre membranının dinamik yapısının korunmasını, sinyal iletimi gibi diğer birçok işlevinin düzenli yapılmasını sağlar. Erken başlangıçlı formda (INAD) ilerleyici motor-mental gerilik, spastik tetraparezi, serebellar ataksi, ileri yaş başlangıçta parkinsonizm bulguları, kognitif değişiklikler eşlik etmektedir (5).

MPAN'daki klinik özellikler PKAN ve PLAN ile kısmen benzer olup seyir daha iyidir.

BPAN X' e bağlı kalıtılan tek form olup *WDR45* gen mutasyonu sonucu oluşmaktadır. Son zamanlarda SENDA sendromu olarak da anılan bu grupta erken çocuklukta başlayan psikomotor retardasyon erişkin yaşa kadar ilerleme göstermez, erişkin dönemdeyse çok hızlı progresyon gösteren distoni, parkinsonizm, demans bulgularıyla öldürücü olabilir (5).

FAHN yağ asidi hidroksilaz 2 enziminin etkilendiği *FA2H* gen mutasyonu sonucu oluşmaktadır, klinik olarak diğer NBIA tipleriyle ortak özellikler taşımakta olup grubun %1'inde görülmektedir (5).

KRH, *ATP13A2* gen mutasyonuna bağlı olarak P tipi ATPaz enziminin etkilendiği nadir görülen formlardan biridir. Genellikle adolesan dönemde başlayan parkinsonizm, piramidal bulgular, yukarı bakış paralizi, demans, myokloni, otonom tutulum ve psikiyatrik bulgularla birliktedir (6).

AC ve NFL direk demir metabolizmasıyla ilişkili hastalıklar olmakla birlikte aseruroplazminemide *CP* gen mutasyonuna bağılı olarak seruroplazminin fonksiyonunda azalma, Nöroferritinopatide ise *FTL* gen mutasyonuna bağılı olarak hücre içi demir depolanması bozulmaktadır (7).

Tüm bu NBIA grubu hastalıklar ve diğere edinsel nörodejeneratif hastalıklarda bazal gangliyalarda demir birikiminin patolojiden sorumlu olduğı düşünölmektedir. PKAN'da kaplan gözü görünümü ve diğere gruplarda bazal gangliyalarda özellikle globus pallidusta hipointens görünüm tanıda destekleyici olmaktadır.

Amacımız, nadir görölen NBIA grubu hastalık alt gruplarının demir birikimlerinin 3T MRG çekilerek QSM ile kantitatif ölçömlerinin yapılması ve sonuçların karşılaştırılmasıdır. İleriye yönelik olarak güncel bilgilere göre şelasyon ve patolojiye yönelik yeni tedavilerin uygulanması sonrası yapılan kontrol ölçömlerle demir miktarının kıyaslanması planlanmaktadır. Bir diğere amaç ise mutasyon tipine göre fenotipik özellikleri belirlenen bu hastalarda bazal gangliada demir birikiminin genotip ve fenotiple ilişkisinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİR METABOLİZMASI VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA YERİ:

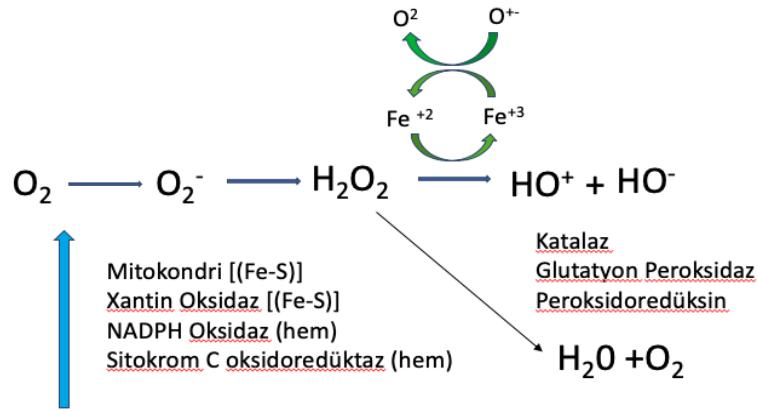
Demir birçok protein ve enzimin yapıtaşı olması, oksijenin transportunda ve depolanmasında görev alması, mitokondriyal solunum ve DNA sentezinde de yer alması sayesinde tüm yaşayan organizmalarda esansiyel bir element olarak kabul edilir (8). Beyindeki demir miktarı tüm vücut demirinin ancak %2'sini oluşturmaya rağmen demir, nörotransmitter sentezi ve akson miyelinizasyonunda görev alan çok sayıda enzimin yapısına (monoamin oksidaz A ve B, tirozin hidroksilaz, glutamat dekarboksilaz, triptofan hidroksilaz) prostetik grup olarak katılır (8,9). Canlı organizmalarda demir redükte ferröz form (Fe^{+2}) ve okside ferrik form (Fe^{+3}) olmak üzere iki formda bulunur (9,10) Bu iki formun birbirine dönüşümü sırasında reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkar. Bu nedenle serbest demir miktarında artış beyin (özellikle substantia nigra pars kompakta (SNpc), globus pallidus (GP) ve oligodentrositlerde) gibi anti-oksidatif defansın zayıf olduğu organlarda oksidatif stresi başlatır. Demirin beyinde oksidatif strese hassas alanlarda birikimi nörodejeneratif hastalıkların (örneğin Parkinson Hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz, Huntington Hastalığı ve Beyinde Demir Birikimi ile giden Nörodejeneratif Hastalıklar-NBIA) patogenezinde esas rolü oynar (2).

Canlı organizmada demirin okside ve redükte halde bulunması onu potansiyel elektron alıcısı veya vericisi yapar. Demirin indirgenme ve yükseltgenme reaksiyonu sırasında hidrojen peroksitten serbest oksijen radikalleri oluşur (Fenton reaksiyonu). Bu nedenle demir birikimi ile giden hastalıklarda ve yaşlılıkta serbest radikal oluşumu artar. Sonuçta oluşan serbest oksijen radikalleri hücre membran proteinlerine, fosfolipidlere ve nükleik asitlere zarar verir. Bu nedenle vücudumuzda demir hücre içi (ferritin) ve hücre dışında (transferrin) çeşitli proteinlere bağlı olarak taşınır. Hücre içine alınan demir mitokondri membranında yer alan kompleks I-III-V'in yapısına katılarak ATP üretiminde ve demir-sülfür kümelerinin oluşumunda rol oynar. Mitokondriyal

disfonksiyon varlığında ATP sentezi azalır ve hem-prostetik grup ve demir-sülfür kümelerinin oluşumu azalır. Oluşan serbest oksijen radikalleri mitokondri membran stabilizasyonunu bozar, demir sülfür kümelerini okside eder, nitrik oksit demir-sülfür grupları ile etkileşime girerek elektron transport sisteminde (ETS) rol oynayan demir içeren prostetik grupların oluşumunu engeller. Demir-sülfür kümeleri ve demir içeren prostetik gruplar da serbest oksijen radikal (SOR) kaynağı olduğu için mitokondri içinde birlikte oksidatif stresi arttırtırlar (1-4).

Demirin bulunduğu önemli enzimatik yollar:

- Kompleks I: NADH
- Kompleks II: Süksinat Dehidrogenaz
- Kompleks III: Sitokrom C Oksidoredüktaz
- Krebs siklusu (Akonitaz)
- Hem sentezi (Ferroşelataz)
- Purin metabolizması (Ksantin oksidaz, Fosforibozil Pirofosfat Amidotransferaz)
- DNA tamir-replikasyonu (DNA helikaz, helikaz-nükleaz)



Şekil 1: Fenton reaksiyonu ile serbest oksijen radikallerinin oluşumu, O_2 : Oksijen, O_2^- : Süper Oksit, HO : Hidroksil, H_2O_2 : Hidrojen Peroksit

Mitokondriyal disfonksiyon ile oluşan SOR inflamasyonu tetikleyerek nöronal dejenerasyonu başlatır. Artan nitrik oksit sentaz ve NADPH oksidaz içeren mikroglialar, inflamasyonla tetiklenen reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırır. Bununla birlikte hasara uğrayan nöronların makrofajlar tarafından fagositozu da ortamda demir birikimine sebep olur. Makrofajların ortama saldıgı nitrik oksit (NO) demirin ferritinden

ayrılmasına yol açar. Sonuçta ortamda biriken demir serbest radikal oluşumunu, bu da nöronal hasarı tetikler ve nörodejenerasyon giderek artar (11-14).

2.2. NÖROLOJİK HASTALIKLARDA DEMİR BİRİKİMİ

2.2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH) belleğin etkilendiği, ilerleyici kognitif bir bozukluktur. Patofizyolojisinde nöron ve sinaps kaybı, ekstraselüler β -amiloid birikimi ile senil plak oluşumu, intraselüler tau birikimi ile nörofibriler yumak oluşumu rol oynar (15). Alzheimer hastalığı etyolojisi net bilinmemekle birlikte oksidatif stresin esas rolü oynadığı, demir metabolizmasında bozulmanın da oksidatif stresi arttırdığı düşünülmektedir. Fenton reaksiyonu ile oluşan hidroksil ($\text{OH}^\cdot$), peptit monomerlerinin kovalent bağlanmasını sağlayarak β -amiloid birikimini artırır (9). AH'ye sebep olan senil plaklarda da ferritin bulunur (16). Bu hastalarda demir metabolizmasını düzenleyen ferritin, transferrin ve hepsidin gibi proteinlerin de etkilendiği gösterilmiştir (17).

2.2.2. Parkinson Hastalığı

İdyopatik Parkinson hastalığı (İPH) substansia nigradaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile giden ilerleyici bir hastalıktır. Lewy cisimcikleri, filamentöz alfa-sinüklein içeren intraselüler birikimler olup İPH'de gözlenir (18,19). Demir, alfa-sinükleinin patojen özellik göstermesinde rol oynar. Ayrıca İdyopatik Parkinson hastalarının substansia nigra pars kompaktasında demir birikirken kanda ve diğer beyin dokularında demirin azaldığı görülmüştür (20). Parkinson hastalığında oksidatif stres mitokondrideki Kompleks I'in disfonksiyonuna bağlı gelişir (21,22). Alfa-sinüklein Kompleks I'in aktivitesini azaltırken serbest oksijen radikal oluşumunu da artırır. Parkinson hastalığı başlangıcında SN'de glutatyonun düzeyi azalır, bu Kompleks I ile beraber diğer oksidasyon yollarını da etkiler (14). Demirin ortamda artışı nigrostriatal dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna, SOR oluşumuna sebep olur (23,24). Ayrıca oluşan intraselüler alfa-sinüklein oksidatif stresin artmasına ve demirin Lewy cisimciklerinde birikimine yol açar. Nörodejenerasyon alanında ferritinden zengin mikrogliaların bulunması ve demirin mikrogliyalardan salınması, oksidatif stresin artmasına ve hidrojen peroksit sentezine yol açar (25).

2.2.3. Multipl Skleroz (MS):

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminde myelin kaybı, aksonal hasar ve bunlara ikincil nörodejenerasyon ile giden inflamatuvar bir hastalıktır. Demiyelinizan lezyonların oluşumunda hem T hücreleri hem B hücreleri rol oynar ve sonuçta myelinli sinir lifleri ve oligodendrositler esas hedef olur. Charcot tarafından ilk kez 1868 yılında MS patofizyolojisi inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonların da kısmi etkilenmesi ile giden nörodejenerasyon olarak tanımlanmıştır (26-28). Uzun yıllar boyunca MS, akmeddedeki miyelinli lifleri hedef alan otoimmün bir hastalık olarak anılmıştır. Ancak son yapılan çalışmalar ak madde ile birlikte kortikal ve derin gri madde yapılarının da etkilendiğini, kognitif bozulma, hastalık progresyonu ve özürüllüğün bu durumla ilişkili olduğunu göstermiştir (29,30). Derin gri maddede demiyelinizan lezyonlar en sık talamus, hipotalamus ve kaudat nükleusta gözlenir. Fokal demiyelinizan lezyonların yanında diffuz nörodejenerasyon da gözlenebilir ve bu iki durum da oksidatif stresle ilişkilidir (31). Nörodejenerasyonun gelişmesinde rol oynayan etmenler ise oksidatif stresin mikrogliya ve makrofajları aktive etmesi, mitokondrial hasar ve aksonal kayıp, mitokondrial hasara ikincil doku hipoksisi, Walleryen dejenerasyon, gri maddede demir birikimi, meningeal inflamasyonun başlaması ve astrosit aktivasyonudur (32,33). Aktif demiyelinizan plaklarda yer alan makrofaj ve mikrogliolar serbest oksijen radikallerinin oluşmasında rol oynayan bazı enzimler salgırlar (NADPH oksidaz, myeloperoksidaz) (34). Oluşan serbest oksijen radikalleri hem inflamasyonu artırır hem demiyelinizasyona sebep olur hem de DNA hasarı, dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerini başlatır.

Mitokondri oksidatif hasara en duyarlı organeldir. Oksidatif hasar sonucunda mitokondride hücresel solunum, ATP sentezi gibi önemli olaylar aksar. Bunun sonucunda ise aksonal hasar meydana gelir. Oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozukluğu ve ATP sentezinde azalma beta oksidasyonda yer alan enzimlerin fonksiyon görmemesine, sonuçta prostetik grup olan demirin ortamda birikmesine sebep olur, biriken demir serbest oksijen radikallerinin oluşumunu da tetikler. Meningeal inflamasyon MS hastalığının erken döneminde de görülen kortikal demiyelinizasyonla ilişkili durumdur (33). Meningeal inflamasyon serebral sulkuslar ve derin giruslarda daha belirgin olup subpial kortikal demiyelinizasyonu başlatır (33). Kronik aktif demiyelinizan plakların ortasında aktif makrofaj ve mikrogliya hücrelerinden oluşan bir

halka ve ortasında gliotik, hiposelüler bir alan bulunur. Bu demiyelinizan lezyonlarda bulunan mikroglialar ve makrofajlar demir yüklüdür (35).

2.2.4. Amiyotrofik Lateral Skleroz

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) motor korteks ve alfa-motor nöronların dejenerasyonu ile giden ilerleyici bir hastalıktır. Etiyopatogenez tam olarak aydınlatılamamışsa da %10 olgunun familial olduğu bilinmektedir (36). Familial ALS hastalarının %20'sinde *SOD1* (Superoksid Dismutaz-21. kromozomun kısa kolunda kodlanır) gen mutasyonu saptanır ve otozomal dominant (OD) kalıtılır. *SOD1* süperoksit anyonunun (O_2^-) hücre membran fosfolipidleri ve proteinlere zararlı etkilerini önlemek amacıyla süperoksitten hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijen (O_2) oluşumunu sağlar. ALS'de *SOD1* toksik fonksiyon kazanır, böylelikle oksidatif strese karşı defansif mekanizma bozulur, hücre apoptozu artar. *SOD1* mutant ALS fare modellerinde motor hücre sitoplazmalarında Bunina cisimsiklerinde sistatin ve ferritin bulunduğu ve bu proteinlerin transferrin ile etkileşimde olduğu gösterilmiştir (37). Fare modellerinde spinal kordda artan ferritin ve demirin oksidatif stres yolaklarında yer alması nedeniyle spinal kordda da demirin biriktiği düşünülmüştür (38).

2.2.5. Hungtinton Hastalığı

Hungtinton hastalığı fonksiyonu tam olarak bilinmeyen *hungtintin* proteinini kodlayan gendeki CAG trinükleotid tekrar artışına bağlı gelişen OD kalıtılan progresif seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır (39). Mutasyon sonucunda *hungtintin* proteini toksik fonksiyon kazanır. Esas patoloji striatumda olup orta boylu saçaklı nöronların kaybı, *hungtintin* protein inklüzyonları, gliosis ve demir birikimi ile ilişkilidir (40). 2007 yılında Simmon ve arkadaşlarının ortaya attığı hipoteze göre *hungtintin* direk olarak mikrogliadaki demir metabolizmasını çok erken dönemde bozmaktadır, buna bağlı olarak hücre distrofik özellik göstermektedir (8,41,42). Mikrogliaların bir kısmı hücre ölümüne gitmekte, kalan mikrogliaların aktivitesi artmakta ve makrofaj görevi kazanmaktadırlar. Sonuçta nöronal hasar gelişmekte ve klinik bulgular oluşmaktadır.

2.2.6. NBIA- Beyinde Demir Birikimi İle Giden Hastalıklar

Beyinde demir birikimi ile nörodejeneratif giden hastalıklar (NBIA) demirin özellikle bazal gangliada birikimi ve buna bağlı progresif gidişli distoni-parkinsonizm, kognitif bulgular, üst motor nöron bulguları, epilepsi, optik atrofi, pigmenter retinopati, polinöropati gibi çeşitli bulguların biri ya da birkaçının birlikte olduğu heterojen bir grup nörodejeneratif hastalıktır. Şu ana kadar 10 alt tipi tanımlanan bu hastalık grubunda kalıtım paterni çoğunlukla otozomal resesif (OR) olup otozomal dominant (OD) ve X'e bağlı kalıtılan tipler de tanımlanmıştır. Neröferritinopati (NFL) ve Aseruloplazminemi (AC) direk demir metabolizmasında bozulma ile ilişkili alt grup hastalıklar iken diğer alt tipler demirin prostetik grup olarak rol oynadığı mitokondriyal olaylar, yağ asidi sentez ve yıkımı, otofaji gibi olaylarla ilişkilendirilmiştir. Demirin birikim mekanizması diğer nörodejeneratif hastalıklarla benzerdir ve mitokondriyal disfonksiyon esas patolojidir.

2.3. DİĞER METAL BİRİKİMİ İLİŞKİLİ HASTALIKLAR:

2.3.1. Bakır Birikimiyle Giden Hastalıklar

Bakır süperoksid dismutaz, lizil oksidaz, dopamin beta hidroksilaz, sitokrom oksidaz ve seruloplazmin gibi birçok enzimin aktivitesi için gerekli eser elementlerden biridir (43). Bakırın hücrel metabolizması bakır transport edici P-tipi ATPaz'lar (*ATP7A*, *ATP7B*) tarafından sağlanmaktadır. Tablo 1 bakır metabolizmasıyla ilişkili hastalıkları göstermektedir. Burada bakır metabolizma hastalıklarının prototipi olan Wilson hastalığına değinilecektir.

Tablo 1: Bakır metabolizması ile ilişkili herediter ve edinsel hastalıklar

Herediter:	Edinsel:
-Menkes hastalığı	-Edinsel bakır toksisitesi
-Oksipital horn sendromu	-Edinsel bakır eksikliği
-ATP7A ilişkili distal motor nöropati	
-Aseruloplazminemi	
-Wilson hastalığı	

2.3.2. Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı (WH) 13. kromozomda yer alan *ATP7B* geninde mutasyona bağlı olarak oluşmaktadır. Tüm dünyada prevalansı 30/1.000.000 olan hastalık ilk kez 1912 yılında Progresif Lentiküler Dejenerasyon: karaciğer sirozu ve ailesel sinir sistemi hastalığı olarak tanımlanmıştır (44). Bozulmuş *ATP7B* fonksiyonu sonucunda apo-seruloplazminin seruloplazmine dönüşümü azalır, bakırın safraya atılımı azalır, sonuçta karaciğerde bakır birikir, serum seruloplazminine çok düşük düzeyde bakır bağlanabilir. Hepatik bakır depo kapasitesi aşıldığında bakır karaciğer dışı organlarda birikmeye başlar (45). Hastaların çoğunda klinik önce hepatitle başlar, ilerleyen evrede ise sirozla gelişir. Hastaların yaklaşık %40'ında ilk olarak nörolojik ve nöropsikiyatrik bulgular görülür. Ayçiçeği katarakt, Kayser Fleischer halkası ayırt edici göz bulguları iken, hematolojik ve renal bozukluklar eşlik edebilir. Nörolojik bulgular üç farklı şekilde ortaya çıkabilir:

1-Distonik Sendrom: Koreatetoz ve distoninin ağırlıklı olduğu tablodur. Genellikle fokal distoni ile başlar. Yüzün etkilenmesi ile risus sardonicus ve el distonisi tipik başlangıç prezentasyonudur (46).

2-Parkinsonizm bulgularının baskın olduğu klinik tablo

3-Tremor baskın klinik tablo: Yüksek amplitütlü düşük frekanslı karakteristik tremor gözlenir.

Psikiyatrik bulgular ise apati, davranış değişikliği, irritabilite, disinhibisyon, obsesyon, depresyon gibi bulgular olup olguların yaklaşık %24'ünde görülmektedir. Hastalığın tanısında düşük serum seruloplazmin ve total bakır düzeyine karşılık artmış idrar serbest bakır düzeyi önemli ipuçlarıdır. Ancak normal serum seruloplazmin düzeyleri hastalığı ekarte ettirmez. Ayrıca nörolojik bulguları olan hastaların kranyal MRG incelemelerinde mezensefalonda 'panda yüzü' görünümü tipik özelliğidir. Bunun yanı sıra hastaların %20-40'ında akmadde değişiklikleri, korpus kallozum posteriorunda tutulum diğer gözlenebilen radyolojik özelliklerdir (47).

Hastalığın tedavisinde ise bakırdan fakir diyet, erken evrede bakır şelasyon tedavileri (D-penisilamin, trientin, trietilentetramin) ve çinko tuzları kullanılırken

tedaviye yanıtızs hastalar ile dekompanse sirozda karaciğer transplantasyonu uygulanmaktadır.

2.3.3. Hipermanganezemi

Manganez (Mn) transferazlar, hidrolazlar, liyazlar, izomerazlar, ligazlar ve oksidoredüktazlar gibi çeşitli enzimler için kofaktör görevi gören önemli bir eser elementtir (48,49). Hücresel homeostaz, normal gelişim ve büyümede önemli bir rol oynar (50). Beyinde hem edinsel olarak hem de mangan taşıyıcılarında mutasyona bağlı olarak mangan birikir. Edinsel mangan birikimi sıklıkla mesleki maruziyet (maden çalışanları, kaynakçılar, pil fabrikası çalışanları gibi.), total parenteral nütrisyon, kriptojenik karaciğer sirozu ve metkatinon (manganez içeren uyarıcı bir metamfetamin türevi) kullanımına bağlı gelişir (51,52). Mn homeostazı çeşitli mekanizmalar ile sağlanmakta olup fazla Mn varlığı bazal gangliada özellikle globus pallidusta birikime sebep olarak nörotoksik özellik gösterir ve oluşan klinik tabloya manganizm adı verilir (51,25). Manganizmde, kognitif bozukluk ve nöropsikiyatrik bulguların ardından L-dopaya yanıtızs parkinsonizm ve distoni gözlenir (53). Herediter Mn toksisitesinde *SLC30A10*, *SLC39A14* ve *SLC39A8* hipermanganezemi ile ilgili bugüne kadar tanımlanmış mutasyonlardır (54,55). İlk kez 2002 yılında tanımlanan *SLC30A10* geni Mn taşıyıcı proteini kodlar ve mutasyonu sonucunda kronik karaciğer hastalığı, hematolojik bulgular, çocukluk çağı başlangıçlı distoni baskın ekstrapiramidal bulgular içeren bir tablo oluşur (26). 2016 yılında tanımlanan *SLC39A14* mutasyonu ise gelişim geriliği, jeneralize distoni, spastisite ve parkinsonizm bulguları ile giden bir diğer hipermanganezemi tablosudur. Bu iki durumu birbirinden ayıran özellik *SLC39A14* mutasyonunda polisitemi ve karaciğer hastalığı olmamasıdır. Son tanımlanan *SLC39A8* mutasyonunda ise diğerlerinden farklı olarak kanda Mn seviyesi düşer. Bunun sonucunda Mn bağımlı enzimler olan beta 1-4 galaktozil transferaz ve Mn süperoksid dismutaz'ın aktivitesi azalır, glukozilasyon defekti sonucunda mitokondrial fonksiyon bozulur (56). Bu mutasyon sonucunda kısa boy, gelişme geriliği, nöbetler, hipotoni, distoni gözlenebilir. Klinik özellikleri nedeniyle bu hastalıklar NBIA, dopamin ve diğer nörotransmitter bozuklukları ile ayırıcı tanıya girer. MRG'de ise mangan birikimine işaret eden özellik T1'de bazal gangliada, orta beyinde, derin serebellar çekirdeklerde hiperintens T2'de ise aynı bölgelerde hipointens görünümüdür (57).

2.4. NBIA (BEYİNDE DEMİR BİRİKİMİ İLE GİDEN NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR):

NBIA beyinde özellikle bazal gangliada (en sık GP ve SN) demir birikimi ile giden, klinik olarak erken başlangıçlı ekstrapiramidal bulgularla karakterize bir grup heterojen kalıtmıli genetik hastalığın ortak adıdır. İlk kez 1922 yılında Hugo Spatz ve Julius Hallervorden adındaki iki Alman nöropatolog tarafından dizartri ve ilerleyici demans tablosundaki 5 kız kardeşin beyin otopsilerinde bazal gangliada kahverengi renk değışikliğinin görölmesi ile beyinde demir birikimi ile giden nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmış, 2001'e kadar Hallervorden-Spatz hastalığı adıyla anılmıştır. 2001 yılında Zhou ve arkadaşları tarafından *PANK2* geninin keşfiyle farklı bir yaklaşım başlamıştır (58). Proteine göre isimlendirme önerisi de bunu takip etmiştir (59). İlgili proteinlerin keşfi ile 2006'da PLAN, 2011'de MPAN, 2012'de BPAN gibi NBIA alt formları gündeme gelmiştir (60-62).

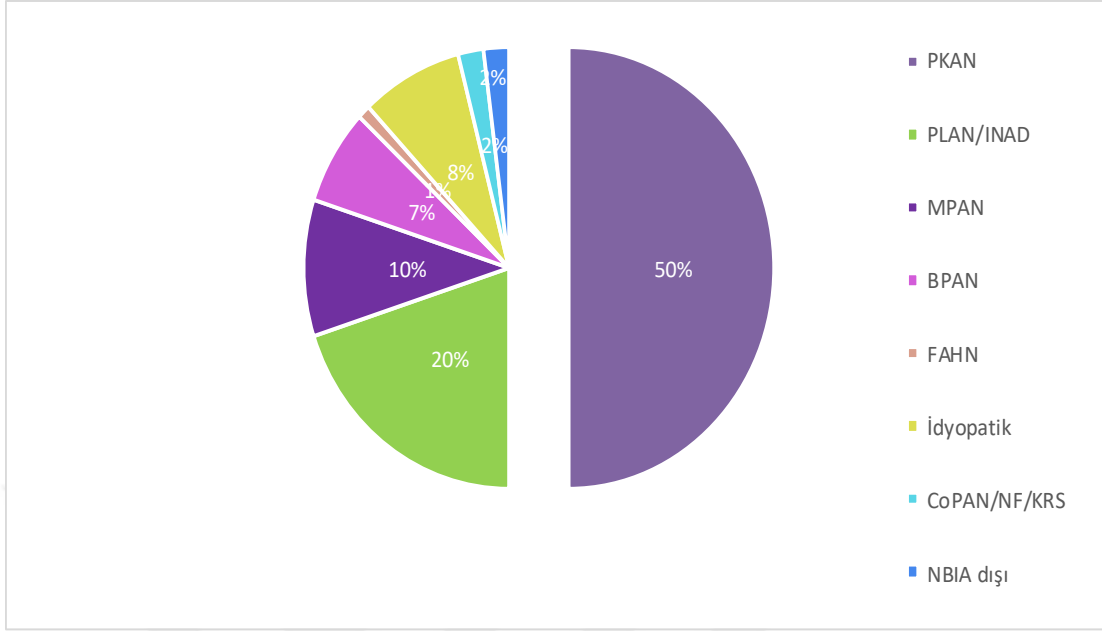
NBIA OR, OD ve X'e bağıli dominant kalıtılan klinik özellikleri benzer ancak genetik ve radyolojik farklılıklar gösteren 10 alt grup hastalığı tanımlar (bakınız: Tablo 2). Olguların %20'sinde ise genetik neden bilinmemektedir (63). Prevelansı 1-3/1.000.000 sıklıkta olan bu hastalık grubunda klinik erken çocukluktan erişkin döneme kadar farklı yaş gruplarında başlayıp, hızlı ya da yavaş progresif seyir gösterebilen, ilerleyici ekstrapiramidal bulgularla gider.

Distoni-parkinsonizm, dizartri, spastisite sıklıkla gözlenen bulgularken optik atrofi, pigmenter retinopati, nöropsikiyatrik bulgular, epilepsi ve kognitif etkilenme daha nadir ve geri planda gözlenmektedir. Fosfolipaz A2 ilişkili nörodejenerasyon (PLAN) dışındaki tüm diğeri NBIA tiplerinde distoni-parkinsonizm baskın nörolojik bulgu olup yukarıdaki diğeri bulgular eşlik edebilirken PLAN'da nadiren izole parkinsonizm de görülebilmektedir (52). Aseruloplazminemi ve Nöroferritinopati demir metabolizmasının direk etkilendiğı hastalıklarken diğeri alt tiplerde CoA sentezi, yağ asidi hidroksilasyonu, miyelin sentezi, otofaji gibi farklı metabolik yollarlarda etkilenme gözlenir. Ancak tüm alt tiplerde ortak patoloji direkt ya da indirekt mitokondri disfonksiyonudur (5). En sık görülen form Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon (PKAN) tüm NBIA hastalarının %50'sini oluşturmaktadır. Sonrasında ise sıklık sırasına göre PLAN, Mitokondriyal Membran İlişkili Nörodejenerasyon (MPAN), Beta Propeller Protein İlişkili Nörodejenerasyon (BPAN) görülmektedir.

Tablo 2: NBIA altgrupları, klinik ve kalıtım paternleri (58)

Hastalık adı:	Gen:	Kalıtım:	Etkilenen yolak:	İlişkili tablolar/isimler :
PKAN/NBIA 1	<i>PANK2</i>	OR	CoA sentezi	Hipoprebetalipo pro-teinemi, akantositoz, retinitis pigmentoza, pallidal dejenerasyon (HARP sendromu)
PLAN/NBIA 2 2a: INAD, 2b: ANAD	<i>PLA2G6</i>	OR	Lipid metabolizması	INAD, ANAD, PARK14
BPAN (NBIA 5)	<i>WDR 45</i>	X ^d	Otofaji	SENDA
MPAN (NBIA 4)	<i>C19orf12</i>	OR	Lipid metabolizması	Spastik parapleji-43 (SPG43)
FAHN	<i>FA2H</i>	OR	Lipid metabolizması, membran yapılandırılması	SPG35, lökoensefalopati
Kufor Rakeb Hastalığı (PARK9)	<i>ATP13A2</i>	OR	Otofaji	PARK9, Nöronal seroid lipofuksinoz
Woodhouse Sakati Sendromu	<i>DCAF17</i>	OR	Bilinmiyor	DM, alopesi, hipogonadizm, sağırılık
CoPAN (NBIA 6)	<i>CoASY</i>	OR	CoA sentezi	
Nöroferritinopati/ NBIA3	<i>FTL</i>	OD	Demir metabolizması, membran yapılandırılması	
Aseruloplazminemi	<i>CP</i>	OR	Demir metabolizması	DM, anemi

PKAN: Panthotenate Associated Neurodegeneration, PLAN: Phospholipase A2 Associated Neurodegeneration, FAHN: Fatty acid Hydroxylase Associated Neurodegeneration, ANAD: Atypical Neuroaxonal Dystrophy, BPAN: Beta-propeller Protein Associated Neurodegeneration, CoPAN: CoASY Associated Neurodegeneration, INAD: Infantile Neuroaxonal Dystrophy, MPAN: Mitochondrial Membrane Protein Associated Neurodegeneration



Şekil 2: Sıklık sırasında göre NBIA alt tipleri

PKAN en sık görülen formdur ve OR kalıtlıdır. Hastalıktan sorumlu gen *PANK2*, 20. kromozomun kısa kolunda yer almakta olan, CoA sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktan sorumlu pantotenat kinaz enzimini kodlar. CoA enerji metabolizması, yağ asidi sentezi ve yıkımı, nörotransmitter sentezi ve yıkımında görev alan yüksek enerjili bir bileşiktir. Ayrıca antioksidan özellikteki glutasyonun metabolizmasını düzenleyerek, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve hücre hasarını önler.

İkinci en sık form olan PLAN kalsiyumdan bağımsız fosfolipaz A2'yi kodlayan, 22. kromozomun uzun kolunda yer alan *PLA2G6* geninin mutasyonuna bağlı oluşur. Genin kodladığı protein hücre membran bütünlüğü, sinyal iletimi, hücre proliferasyonu ve apoptozda görev aldığı için hastalık durumunda hücre membranı, veziküller ve endozomlardaki lipidlerin yapısı bozulur. Bu nedenle beyinde global bir etkilenme görülür.

MPAN tüm NBIA hastalarının %10'unu oluşturan, OR kalıtılan, *c19orf12* gen mutasyonu ile oluşan hastalıktır. *C19orf12* geni mitokondriyal membran proteinini kodlamakta olup bu proteinin görevi henüz tam bilinmemektedir. Ancak yağ asidi

sentezi ve dalı zincirli yağ asidi yıkımında görevli olduğu düşünülmektedir. C19orf12 mutasyonu sonucunda miyelinin yapımı bozulur.

Yağ asidi hidroksilaz 2 ilişkili nörodejenerasyon (FAHN) *FA2H* geninde mutasyona bağlı görülen OR kalıtılan diğer bir formdur. Bu gendeki mutasyon aynı zamanda lökodistrofiler ve hereditör spastik parapleji 35 ile de ilişkili olup bu üç hastalık birbirine bağıntılı olarak görülebilir.

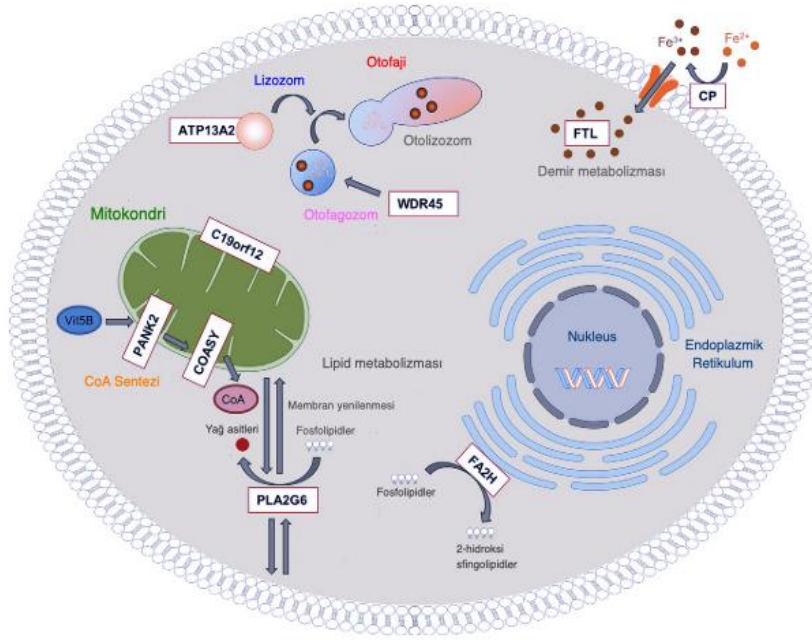
CoPAN nadir görülen NBIA alt gruplarından biridir ve OR kalıtılır. Sorumlu gen *CoASY*, CoA sentazı kodlar. Bu enzim CoA sentezinde son 2 basamakta görev alan bifonksiyonel bir enzimdir.

Kufor Rakeb hastalığı (KRH) daha güncel adıyla PARK9-ilişkili parkinsonizmin seroid lipofuksinosisi ile ilişkili bir form olduğu düşünülmektedir. *ATP13A2* ise hastalıktan sorumlu gendir, santral sinir sistemi tutulumu dışında periferik sinir tutulumu da rastlanan bulgularıdır.

Aseruloplazminemi ve Nöroferritinopati NBIA hastalıkları arasında demir metabolizması ile doğrudan ilişkili olan hastalıklardır. Aseruloplazminemi'de seruloplazminin üretiminden sorumlu *CP* geni (3. kromozomun uzun kolunda lokalizedir) mutasyona uğrar, OR kalıtılan bu hastalık sonucunda karaciğerde, pankreasta ve retinada demir birikimine bağlı olarak sistemik bulguların da eşlik ettiği görülür.

Nöroferritinopati ise diğer alt gruplardan farklı olarak OD kalıtılan tek formdur, ferritin hafif zincir polipeptit geni (*FTL*) 19. kromozomun uzun kolunda yer almakta alır, ferritinin hafif zincirini kodladığı için hastalıkta demirin dokularda depo formu olan ferritinin serumdaki seviyeleri belirgin düşer.

Yukarıda bahsi geçen NBIA alt grubu hastalıkları 5. konu başlığı altında daha detaylı olarak tartışılacaktır.



Şekil 3: NBIA hastalıklarında başlıca hücre içi enzimatik yollar (57)

2.4.1. Madde Birikimi Hastalıklarının Görüntülme Özellikleri

Diğer madde birikimlerinde olduğu gibi beyinde demir birikimi de karakteristik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özelliklerine sahiptir. MRG’de demir, T2 kesitlerde hipointens, T1 kesitlerinde ise hiperintens olarak izlenir. Beyinde kalsiyum birikimi de benzer özellikler gösterdiği için demir ya da kalsiyum birikimini ayırt etmek için bilgisayarlı tomografiden (BT) yararlanılır. Kranyal BT’de kalsiyumun biriktiği alanlar hiperdens iken demir birikimi izodensitir. Mangan ve bakır da nörodejeneratif hastalıklarda birikebilen elementler olup MRG’de mangan T1 kesitlerde hipointens veya hiperintens, bakır izo/hiperintens iken T2 kesitlerde mangan izointens, bakır ise hipo/hiperintens görülebilir. Demir birikimi için T1 ve T2 görüntü özellikleri dışında duyarlılık ağırlıklı inceleme (SWI) ve SWI kesitinden hesaplanabilen R2, R2* relaksasyon oranları, nicel duyarlılık haritalaması (QSM) daha kesin bilgiler vermektedir. Ek bilgi 6 numaralı başlık altında detaylı şekilde anlatılmıştır.

Tablo 3: Metallerin MRG sekanslarında görünüm özellikleri

Metal	T1 görünümü	T2 görünümü	BT görünümü
Ca⁺²	Hipo/hiperintens	Hipointens	Hiperdens
Fe⁺³	İzointens	Hipointens	İzointens
Mn⁺²	Hiperintens	İzointens	
Cu⁺²	İzo/Hiperintens	Hipo/Hiperintens	

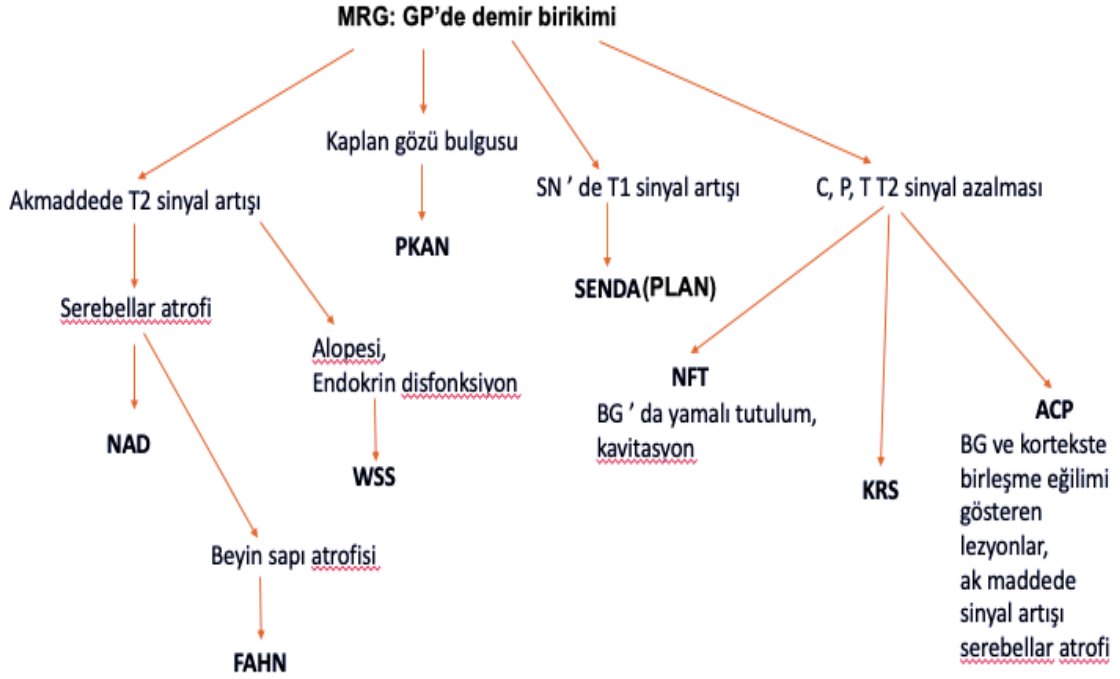
2.4.2. NBIA Grubu Hastalıkların Radyolojik Özellikleri

MRG incelemeleri NBIA grubu hastalıkların tanısının konulmasında önemli rol oynamaktadır. Bazal gangliada demir birikimi tüm NBIA grubu hastalıklarda görülmesine rağmen (Kufor Rakeb hastalığında demir birikimi görülmeyebilir) birikimin dağılımı, eşlik eden atrofi ve başka morfolojik özellikler alt tiplerin ayırt edilmesine yardımcı olur. PKAN 'da MRG'de '**eye of tiger sign**' (kaplan gözü bulgusu) patognomonik görünümdür ve T2 kesitlerinde demir birikimine bağlı olarak her iki hemisferde GP'nin hipointens olması, anteromedial kısmının ise nekrozuna bağlı olarak hiperintens olmasını tanımlar. PLAN'da GP ve SN'de demir birikiminin yanında serebellar hemisferler ve kortekste atrofi görülür (4,65,66).

BPAN 'da diğer alt grup hastalıklardan farklı olarak demir birikimi GP yerine SN'de daha belirgindir (4,67,68). BPAN için patognomonik olan MRG görünümü ise SN'de bilateral, simetrik, hale şeklinde T1 hiperintensitesidir. MPAN'da tüm olgularda GP'de demir birikimin yanında çoğu olguda SN'de de birikim izlenir. MPAN'da MRG 'de görülen tipik özellik, GP eksterna ve internayı birbirinden ayıran ve medyal laminayı işaret eden T2 hiperintens çizgisel görünümdür (4,69,70).

Aseruloplazminemi'de (AC) yaygın demir birikimi vardır. Nöroferritinopati'de (NFL) ise nükleus kaudatus (CN), putamen (P), GP, SN ve derin serebellar çekirdeklerde bilateral, simetrik kistik dejenerasyon görülmektedir (2,6,71). T2 kesitlerinde bu kistik alanların etrafında yoğun demir birikimi nedeniyle T2 hiperintens çerçeve görülebilmektedir. FAHN'da yaygın demir birikiminin yanında korpus

kallozumda incelme ve hafif serebellar-serebral atrofi görülmektedir (4,72). KRH'de ise CN ve P'de belirgin demir birikimi gözlenmekle birlikte makroskopik demir birikimi olmayan olgular da vardır (73,74).



Şekil 4: NBIA hastalıklarının MRG algoritması, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, GP: globus pallidus, NAD: nöroaksonal dejenerasyon, FAHN: yağ asidi hidroksilaz 2 ilişkili nörodejenerasyon, WSS: Woodhouse Sakati sendromu, PKAN: Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon, SENDA: Çocukluk çağında statik ensefalopatisi ve erişkin yaşta nörodejenerasyon, NFL: Nöroferitinopati, KRH: Kufor Rakeb hastalığı, ACP: Aseruloplazminemi, C: kaudat nükleus, P: putamen, T: talamus

2.4.3. NBIA Grubu Hastalıklarının Ayırıcı Tanısı

NBIA hastalıkları sıklıkla erken/geç çocukluk dönemine başlayan distoni-parkinsonizm bulguları ile seyreder. İzole parkinsonizm çok nadirdir. Bu nedenle erken başlangıçlı parkinsonizm tablolarından ziyade ayırıcı tanıda dopamin metabolizma hastalıkları, nörotransmitter transport bozuklukları ve diğer metal birikim hastalıkları ön planda düşünülmelidir (17). Aşağıdaki tablo klinik ve görüntüleme benzerlikleri ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıkları listelemektedir.

Tablo 4: NBIA ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (57)

Hastalık	Ortak klinik özellik	Radyolojik bulgu	Gen
Fukosidoz	Çocukluk çağı başlangıçlı distoni, spastisite	GP’de T2 hiperintens görünüm	<i>FUC1A</i>
Glutarik Asidüri tip 1	Optik atrofi, distoni		<i>GCDH</i>
Leigh ensefalopatisi/piruvat dehidrogenaz eksikliği	Hipotoni, disfaji, ataksi, distoni		Çeşitli nükleer/mitokondriyal
Spastik Parapleji tip 30	Optik atrofi	Serebellar & Serebral atrofi, ince korpus kallosum	<i>KIF1A</i>
Hereditör duysal nöropati tip 2C			
KMT-2B ilişkili distoni (DYT-28)	Çocukluk çağı başlangıçlı distoni, servikal ve laringeal distoni	GP’de T2 hipointens görünüm	<i>KMT2B</i>
Erken başlangıçlı distoni-parkinsonizm		BG’de demir birikimi (olgu)	<i>PSEN1</i>
SCPx eksikliği	Erişkin başlangıçlı denge bozukluğu, artmış tonus	SWI’da GP ve SN ‘de azalmış sinyal	<i>SCP2</i>
SLC39A14 eksikliği	Çocukluk çağı başlangıçlı distoni, spastisite	GP & striatum’da T2 hipointens, T1 hiperintens görünüm	<i>SLC39A14</i>
NADGP (Neurodegeneration with ataxia, dystonia, gaze palsy, childhood onset)	Çocukluk çağı başlangıçlı distoni, bakış paralizi	GP’de T2 hipointensitesi, hafif serebellar atrofi	<i>SQSTM1</i>
UBTF ilişkili nörodejenerasyon	Dizartri, dengesizlik	Serebellar atrofi, ince korpus kallozum	<i>UBTF</i>
Kore-akantositoz	Akantositöz, oral distoni		<i>VPS13A</i>

Progresif distoni, parkinsonizm, kognitif kötüleşme, görmede azalma gibi şikayetlerle gelen hastada NBIA düşünülüyorsa tanı mutlaka MRG ile desteklenmelidir. MRG’de spesifik alanlarda demir birikimin görülmesi ve hastalık alt gruplarına ait karakteristik özelliklerin varlığında ayırıcı tanıda benzer hastalıkların olabileceği düşünülerek kesin tanı genetik inceleme ile konulmalıdır.

2.5. NBIA GRUBU HASTALIKLARIN ALT TİPLERİ:

2.5.1. PKAN

PKAN, NBIA hastalık grubu içinde en sık rastlanan, tüm dünyada görülme sıklığı 1-2/1.000.000 olan ve tüm grubun yaklaşık %50’sini oluşturan hastalık alt tipidir (13). İlk kez 1920 yılında Julius Hallervorden ve Hugo Spatz adındaki 2 Alman nöropatolog tarafından 5 hastanın otopsi serilerinde bazal ganglionlarda demirin birikimi gösterilerek bulunmuştur (75). Hallervorden Spatz hastalığı olarak anılan hastalığa ait *PANK2* geninin 2001 yılında Zhou ve arkadaşları tarafından bulunmasından sonra bu grubun önerisiyle hastalık ilişkili geniyile birlikte anılmaya başlanmıştır (58).

OR kalıtılan hastalıktan sorumlu gen, 20. kromozomda (20p13) bulunan *PANK2*’dir. Bu gen Coenzim A sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan pantotenat, pantotenoil sistein ve panteteinin fosfatlanmasını sağlayan pantotenat kinaz enzimini kodlar (76). Enzimin fonksiyon görmemesi halinde CoA sentezlenemez ve bunun sonucunda pantotenat fosfat oluşamaz. Pantotenat fosfat sistinle birleşip CoA sentezi yapılamadığı için bazal gangliada sistin demir ile birleşerek birikmeye başlar, ayrıca sistin ve demirin birikimi ortamda serbest radikallerin oluşumunu da artırır (77).

PANK2 enzimi mitokondriyal intermembranöz aralıkta bulunur ve matriks CoA miktarının regülasyonunu sağlar. Sağlıklı insanda matrikste CoA miktarı normal iken CoA sentez yolağı baskılanır. Mutasyon varlığında ise *PANK2* proteininin kontrolü bozulur, matrikste yetersiz olan CoA miktarına rağmen yolak baskılanır. Öte yandan CoA’nın rol oynadığı yağ asidi sentezi, nörotransmitter sentez ve yıkımı gibi yüksek enerji gerektiren tüm metabolizmal olaylar duraklar.

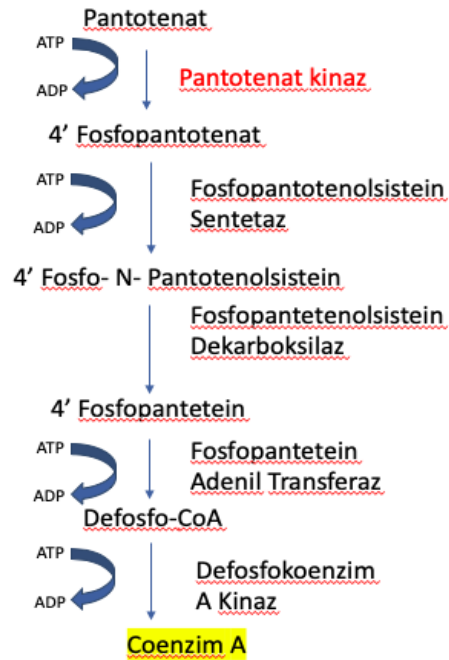
PKAN patolojisi beyin, retina, eritrosit ve testisleri etkiler. *PANK2* birçok dokuda ve beynin bazal ganglionları dışında da yüksek ekspresyon göstermesine rağmen hastalığın

bazal gangliadaki birikime bağılı gelişmesinin nedeni henüz anlaşılamamıştır (12). Diğer NBIA tiplerinden farklı olarak demir birikimi çoğunlukla GP'ye sınırlıdır, ancak hastalığın süresiyle ilişkili olarak ileri evrede SN'de de birikim görülebilir.

Makroskopik olarak demir birikimi nedeniyle GP'de koyu renk değişikliği gözlenir. Mikroskopik olarak ise ubiquitin+ büyük pleomorfik sferoidler GP, P ve internal kapsülde gözlenir. Diğer NBIA'larda görülen eozinofilik nöroaksonal sferoidler (ölmüş aksonlar) burada da görülür (19). PKAN, MPAN ve PLAN'dan farklı olarak bir alfa-sinükleinopati değildir (4).

PANK2 geni Pantotenat kinazı kodlayan gendir. *PANK2* geni mutasyonu sonucunda ya hiç pantotenat kinaz sentezlenemez, ya da kısmi sentezlenerek Coenzim A sentez basamağı tamamlanır. Bu durum hastalığın klinik bulgularının şiddeti ve özellikleri açısından belirleyici rol oynar.

PANK2 geninin mutasyonunun klinik olarak PKAN 'a benzer bulgularla giden HARP (hipoprebetalipoproteinemi, akantositoz, retinitis pigmentosa, pallidal dejenerasyon) hastalığına



Şekil 5: Pantotenattan Coenzim A sentezi

Klinik olarak genellikle erken çocukluk döneminde başlayan özellikle alt ekstremiteler ve gövdenin etkilendiği progresif distoni, parkinsonizm, kore-atetoz, postural instabilite gibi bol miktarda ekstrapiramidal bulgular, üst motor nöron tutulum bulguları (spastisite, canlı derin tendon refleksi ve ekstansör taban derisi yanıtları), pigmenter retinopati, göz hareket kusuru, sakkadlarda yavaşlama, Addie'nin pupili ve geç dönemde kognitif gerilik görülebilen bulgulardır (17,18).

Hastalık klinik özelliklerine göre tipik/klasik ve atipik form olarak iki gruba ayrılır. Bu ayırımı temel belirleyici faktör enzimin fonksiyonelliği olup tipik formda pantotenat kinaz enzimi hiç üretilemez. Tüm olguların %75'ini oluşturan klasik form daha erken yaşta (erken çocukluk; 12 yaş öncesi, sıklıkla ilk 3 yaş) başlar, daha ağır bir tablo ile karakterizedir ve distoni, baskın nörolojik muayene bulgusudur. Sıklıkla alt ekstremitelerde başlayan distoni nedeniyle çocuklar 3 yaş civarında yürüme güçlüğü ve sık düşmelerle başvurlar. Oromandibular distoni gelişmesinin ardından ise retrokollis ve opistotonus da eklenir (17). Kranyal distoni tekrarlayıcı dil travmalarına, ekstremitte distonisi ise uzun kemiklerde strese sebep olarak kemik kırıklarına sebep olur. Osteopeni varlığı kemik kırıklarının oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. Üst ekstremitte başlangıçlı distoni ve parmak ucunda yürüme nadir görülen başlangıç bulgularıdır (77). Tüm olguların 2/3'ünde gözlenen pigmenter retinopati ciddi görme kaybına hatta körlüğe sebep olabilir, nadiren başlangıç semptomu olarak da gözlenebilir. Anormal vertikal sakkadlar, Adie'nin tonik pupili de görülebilir (78). Pigmenter retinopati düşünülen olgularda oftalmolojik muayene ve görme alanı değerlendirilmesinin yanında elektroretinogram (ERG) da mutlaka yapılmalıdır.

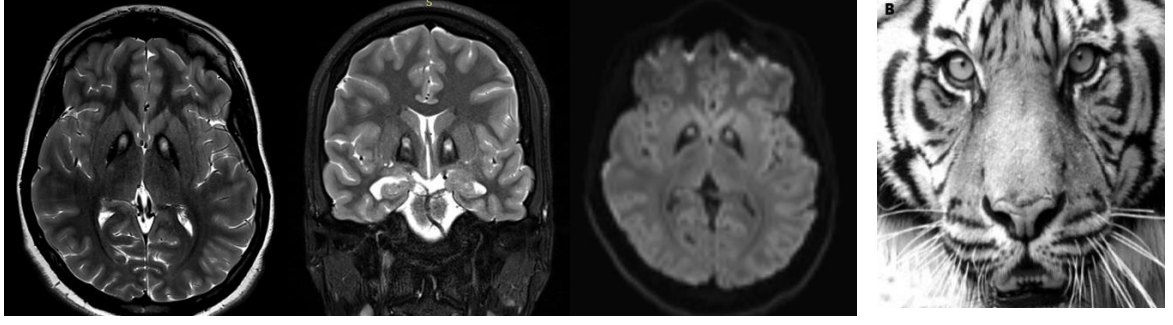
Atipik formda ise klinik daha geç yaşta başlar, bulgular çok heterojendir, konuşmada bozulma (palilali, hipofoni, spasmodik disfoni, dizartri gibi) ve nöropsikiyatrik bulgular sıklıkla görülmektedir, motor bulgular ise geri plandadır (79). Labilite, impulsivite, davranış değişiklikleri, obsesif kompulsif bozukluk ve vokal-motor tikler sık görülen tablolardır (80). Bununla birlikte frontotemporal demans benzeri başlangıç ve nadiren psikoz da görülebilir (81). Bu nedenle atipik PKAN hastalığı sıklıkla Tourette Sendromu ya da başlıca psikiyatrik tablolarla karışır. Motor bulgular ise distoni-parkinsonizm ve eşlik eden spastisiteden oluşur. Bunun yanında diğer üst motor nöron bulguları, donmalar, esansiyel tremor benzeri tablo, erişkin başlangıçlı pür akinezi gözlenebilen bulgulardır (58,82,83). Atipik PKAN'da ekstrapiramidal bulgular başlangıç yaşına göre farklı özellik gösterebilirler. Adolesan başlangıçta distoni daha sık görülürken geç erişkin dönemde parkinsonizm daha ön plandadır. Aksiyon bağımlı distoni atipik PKAN'ın önemli ayırt edici özelliklerindendir. Yemek yeme ve konuşmayla tetiklenen oromandibular distoni buna örnektir (17). Retinitis pigmentosa atipik PKAN'da çok nadir görülen bir bulgu olmakla birlikte subklinik retinal değişiklikler bu grupta daha sık gözlenir. Optik atrofi

ise atipik formda hemen hiç görülmez (40). PKAN'da kognitif etkilenme hastalığın başlama yaşıyla ters orantılıdır, bu nedenle geç başlangıçlı PKAN hastalarında nadiren kognitif etkilenme de gözlenir (84).

Tremor görülebilir ancak Parkinson hastalığında görülen para sayar tremordan farklı olarak distonik özellikler gösterir. Sıklıkla oromandibular bölgede ya da gövdede görülür (17). Bu, hastalıktan şüphelenmek için önemli bir ipucudur. Ayrıca L-dopa yanıtının olmaması, benzer yaşta başlayan dopa yanıtı distoni, erken başlangıçlı parkinsonizm (*Parkin, PINK1, DJ-1*) gibi L-dopa yanıtı olan hastalıklardan ayırımında yardımcıdır (52).

Erken başlangıçlı olgularda progresyon hızlı olurken geç başlangıçlı olanlarda daha yavaştır. Hastalar sıklıkla basamaklı şekilde kötüleşir, motor beceri kaybı ve kognitif bozulma gözlenebilir. Bu basamaklı kötüleşme araya giren enfeksiyonlar ve hastalık seyrinden bağımsız olup sebebi bilinmemektedir (85).

Diğer NBIA grup hastalıklarında olduğu gibi, klinik özellikler beyinde özellikle bazal gangliada demir birikimine bağlı olarak görülmektedir. MRG'de PKAN diğer alt tiplerden 'eye of tiger sign-kaplan gözü bulgusu' (EOS) ile ayrılır. Bu görünümün özelliği iki yanlı, simetrik, nekroza bağlı olarak globus pallidusların anteromedial kısımlarında T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens, etrafında ise demir birikimine sekonder hipointens görünümüdür. EOS sadece *PANK2* gen mutasyonlu hastalara özgü bir MRG bulgusu olmayıp Multisistem atrofi (MSA), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), MPAN'da tanımlanmış, yakın zamanda ise izole servikal distonili bir hastada da görülmüştür (86). Hastalığın erken döneminde MRG bulguları görülmeyebilir, ilerleyen dönemde ise SN'de de demir birikimi olabilir ve bu birikim ancak demire hassas duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) gibi özel sekanslarla gösterilebilir.



Şekil 6: Kaplan gözü bulgusu

Günümüzde PKAN hastalığının tedavisinde semptomların azaltılmasına yönelik tedaviler ile multidisipliner yaklaşım uygulanmaktadır. Fizyoterapi, konuşma ve dil terapisi, uygun beslenmenin sağlanması gerekirse PEG ile desteklenmesi, konstipasyon ve gastroözofagial reflünün engellenmesi başlıca destek tedavi yöntemleridir. Medikal tedavide ise distoni ve spastisite için antikolinergikler, benzodiazepinler, intratekal baklofen, botulinum toksin tedavileri uygulanabilmektedir. Derin beyin stimulasyonu (DBS) da tedavi seçenekleri arasındadır. İlk kez Castelnau ve arkadaşları tarafından DBS'in konuşma ve yürüme gibi motor becerileri iyileştirdiği göstermiştir (87,88). 2011 yılında Mahoney ve arkadaşları DBS sonrasında 7 PKAN tanılı hastada kognitif iyileşme olduğunu göstermiştir (89). 2010 yılında Timmermann ve arkadaşlarının yaptığı ve 16 merkezin katıldığı, 23 PKAN tanılı hastanın yer aldığı çalışmada ise DBS sonrasında hem distonide hem de 15.ayın sonunda yaşam kalitesinde iyileşme saptanmıştır (87).

Deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-1) talasemi major hastaları için geliştirilen oral demir şelatörüdür. Kan beyin bariyerini geçer, hücre içi organellerde biriken fazla demiri bağlayarak biyolojik reseptörlerine transfer eder. 2011 yılında Abbruzzese ve arkadaşları deferipronun iyi tolere edilebilen bir ajan olduğunu, bazal gangliyonlarda demir birikimini azalttığını ve bazı hastalarda klinikte iyileşme sağladığını göstermiştir (90). Bir diğer pilot faz 2 çalışmada deferipron alan 9 hastada bazal gangliada istatistiksel olarak anlamlı demir azalması gözlenirse de klinik iyileşme gösterilememiştir (91). Yapılan çok merkezli son çalışmada günde 3 kez oral 10 mg/kg dozda alınan tedavi ile 18 ay boyunca yapılan takiplerde beyinde demir birikiminde azalma olduğu, progresyon hızının azaldığı, ilacın iyi tolere edildiği gösterilmiştir (92).

Pantotenat ise PANK2 enzim aktivitesinin olduğu atipik PKAN hastalarında çok yüksek dozlarda kullanıldığında toksik etki yaratmaksızın motor beceriler, konuşma ve kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağlayabilmektedir (40).

2.5.2. PLAN:

PLAN tüm NBIA alt grupları arasında en sık 2. görülen tiptir. İlk kez Seitelberger tarafından 1952 yılında erken çocukluk döneminde nörolojik regresyon ve beyinde lipid birikimi ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır (40,93). PLAN'da mitokondriyal membran homeostazından sorumlu kalsiyumdan bağımsız fosfolipaz A2 enzimini kodlayan 22. kromozomda (22q12) yer alan *PLA2G6* geni defektiftir ve hastalık OR kalıtılır. Bu gen ilk kez 2006 yılında Morgan ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (40,60). Bu enzim mitokondri ve hücre membran yapıtaşı olan fosfolipidlerin sentezinde ilk basamakta yer alır. Ayrıca inflamasyon, immün yanıt oluşumu, hücre proliferasyonu ve apoptozda da görev alır.

PLAN erken çocuklukta başlayan psikomotor gerilikten erişkin başlangıçlı distoni-parkinsonizme kadar değişken heterojen klinik özellikler gösterir. MPAN ve BPAN' da olduğu gibi PLAN'da da hem santral hem de periferik sinir sistemi etkilenir (12).

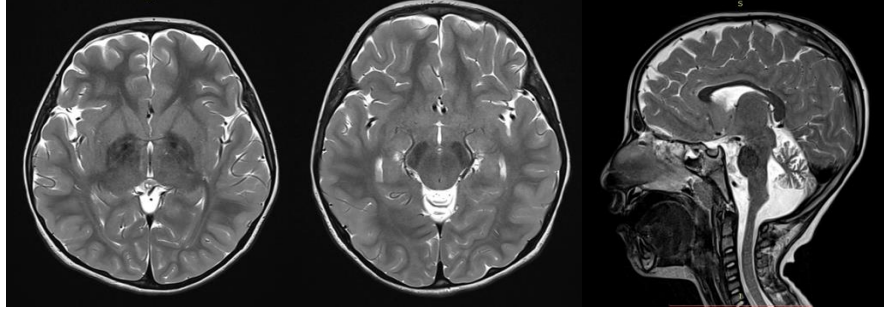
Hastalık başlangıç yaşına göre 3 farklı klinik tablo ile gelir (24).

- a) İnfantil Nöroaksonal Distrofi (İNAD): İNAD ilk kez 1952 yılında Seitelberger tarafından tanımlanmış ve kendi adıyla anılmıştır (93). Tipik PLAN'da nörogelişimsel gerilik 6 ay- 3 yaş arasında gözlenir. Öğrenilen tüm gelişimsel basamaklar zamanla regrese olur (40). Yaygın hipotoni de sık görülen bir bulgudur bu nedenle erken başlangıçta sıklıkla Spinal Müsküler Atrofi (SMA) ayırıcı tanısına girer. Ancak ilerleyen evrede spastik parapleji kliniği gelişir. Bunun nedeni ise erken dönemde aksonal polinöropati, ilerleyen dönemde ise üst motor nöron tipi tutulumun olmasıdır (76). MPAN ve BPAN'da olduğu gibi PLAN'da da hem santral hem de periferik sinir sisteminin etkilendiği bilinmektedir (12). Elektroensefalografide (EEG) jeneralize hızlı ritimler ve nöbet, elektromiyografide (EMG) ise denervasyon bulguları gözlenebilir (40). Vizuel uyandırılmış potansiyel (VEP) ve ERG erken dönemde normal olabilirken

ilerleyen dönemde sıklıkla anormaldır (94). Optik atrofi, strabismus, nistagmus, ilerleyici görme kaybı görülebilen diğer bulgulardır. Okülojirik kriz de PLAN ‘da görülebilen klinik tablolardandır (95).

- b) Çocukluk çağı başlangıçlı PLAN (Atipik Nöroaksonal Distrofi, Atipik NAD, Karak Sendromu): Atipik İNAD yavaş progresif seyirli form olup geç çocukluk döneminde daha belirgin serebellar bulgular, hipotoni ve arefleksi gözlenir. Bu hasta grubunda nöropsikiyatrik bulgular ve kognitif etkilenme daha belirgindir (40). Bu nedenle bu çocuklar sıklıkla otizm gibi yanlış tanımlar alırlar (12). ANAD hastalarının çoğunda serebellar atrofi ve SN’de demir birikimi gözlenirken bir kısmında serebellar ataksi olmadan atrofi görülür (70). Hastalığın başlangıcında MRG normal de olabilir.
- c) Erişkin Başlangıçlı PLAN (Distoni-Parkinsonizm/PARK14): Geniş bir yaş dağılımı gösteren bu hastalık genellikle 20-40 yaşları arasında görülebilen kognitif etkilenmenin belirgin olduğu ve parkinsonizm bulgularının eşlik ettiği bir tablodur (96). Motor bulguların yanında non-motor bulgular (depresyon, davranış değişiklikleri) gözlenebilir (5).

Tüm hasta grubunda baskın MRG bulgusu erken dönemden itibaren gözlenebilen serebellar atrofidir (17,24). Psikomotor retardasyon ile gelen çocukta serebellar atrofi varlığı tanıya götüren önemli bir ipucudur (19). Diffüz T2 sinyal değişiklikleri, korpus kallozumda incelmeye, korpus kallozumun posterior kısmında vertikal oryantasyon, spleniumda uzama ve optik kiazmada atrofi diğer MRG bulgularıdır (40). Demir birikimi ise erken dönemde görülemeyebilir ve ilerleyen dönemde demire duyarlı sekanslarda (GRE, SWI) ancak saptanabilir hale gelebilir. Medyal globus pallidus, dentat nükleus ve substansiya nigra da demir birikimi görülebilir (40)(97)(98). Optik atrofi varlığında optik kiazma ve optik sinirlerde volüm kaybı MRG ile gösterilebilir. Bunun yanında klavus hipertrofisi de INAD tanılı hastalarda saptanmıştır (65).



Şekil 7: GP de demir birikimine bağlı T2 ve T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens görünüm ve serebellar atrofi

Makroskopik olarak ilerleyen dönemde serebellar ve kortikal atrofi saptanabilir. Mikroskopik olarak ise distrofik aksonal sferoidler periferik sinirlerde, spinal kordda, beyin sapı ve bazal gangliada görülür. Ayrıca bazal ganglia ve neokortekste Lewy cisimcikleri ve tau patolojisi de saptanabilen diğer patolojik özelliklerdir (29,30).

Tedavi diğer NBIA tiplerinde olduğu gibi semptomatiktir. Erişkin başlangıçlı distoni-parkinsonizm formunda L-dopa tedavisi motor fluktuasyonları arttırabilir ve nöropsikiyatrik bulguları kötüleştirebilir (40). Fizyoterapi erken dönemde distoniye bağlı kemik kırıkları riskini azaltabilir.

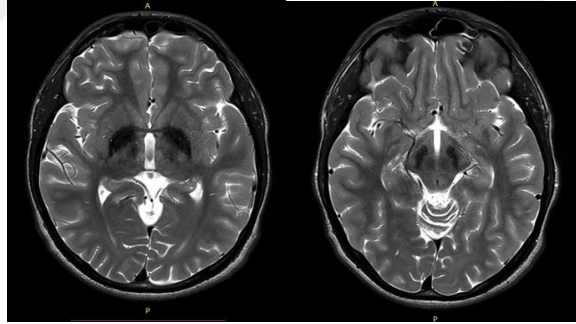
2.5.3. MPAN:

MPAN'da *c9orf12* proteini mutasyona uğramıştır. Bu gen 19.kromozomda (19q12) bulunan mitokondri membranında yer alan ancak fonksiyonu bilinmeyen bir proteini kodlar (61). Bu proteinin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Fakat yağ asidi sentezi ve dallı zincirli aminoasit yıkımında rol oynadığı düşünülmektedir. OR kalıtım gösteren hastalıkta yakın zamanda OD kalıtım gösteren hastalar da yayınlanmıştır (99).

MPAN tüm NBIA hastalıkları arasında 3.sırada yer alır, olguların %30'unda görülür. Çocukluk ve erken erişkin dönemde (4-20 yaş) başlayan hareket bozuklukları, davranış değişiklikleri ve demans tablosuyla karakterizedir. Distoni, spastisite ve parkinsonizm, nöropsikiyatrik bulgular (emosyonel labilite, depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk) erken evrede gözlenebilir. Çocukluk döneminde gelişen spastik/distonik yürüyüş ve ekstensör taban derisi yanıtları en erken bulgusudur. Ayrıca kognitif etkilenme, optik atrofi, motor aksonal polinöropati erken dönemde görülebilir. Distoni varsa genelde el ve ayaklara sınırlı olma eğilimindedir (19). Buna karşın geç

başlangıçlı hastalıkta ise nöropsikiyatrik bulgular ve demans baskındır. Hastaların %50'sinde parkinsonizm görülmekle birlikte bu semptomlar özellikle erişkin başlangıçlı vakalarda izlenir. Genellikle, kısa süreli de olsa L-dopa yanıtı olmakla birlikte MPAN'da nöropsikiyatrik bulguları kötüleştirebileceğinden dikkatli olunmalıdır (99). Bu grup hastada hızlı progresif bir seyir olup 5-10 yıl içinde ölümle sonuçlanır (100). Hastalık ilerledikçe alt motor nöron bulguları ortaya çıkar. Azalmış derin tendon refleksleri, distal baskın güçsüzlük ve atrofi gözlenebilir. Elektrofizyolojik olarak ise motor nöropati/aksonopati saptanabilir. Hem üst hem alt motor nöron bulgularının bir arada olması nedeniyle kimi zaman Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ile karışabilir. Hastaların çoğunda mesane ve anal sfinkter kontrolü bozulur, bunun otonom nöropati ya da demans ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir (19).

Demir birikimi erken hastalık döneminden itibaren görülür. Nadiren MRG'nin normal olduğu olgular vardır. Demir GP ve SN'de birikirken bazı hastalarda GP medyal laminada hiperintens görünüm nedeniyle EOS ile karışır. Kortikal ve serebellar atrofi ileri evrede görülebilmekle birlikte P ve CN'de T1'de hiperintens değişiklikler bildirilmiştir. Transkranyal US görüntülemelerinde ise CN'de hiperekojenite gözlenir.



Şekil 8: MPAN'da GP ve SN'de demir birikimine bağlı T2 hipointens görünüm

MPAN da PLAN gibi alfa-sinükleinopatilerdendir. Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri bazal ganglia ve neokortekste görülür. İdyopatik Parkinson hastalarına göre kortekste Lewy patolojisi 40 kat daha sık gözlenir. Aksonal sferoidler hem santral hem periferik sinir sisteminde gözlenir.

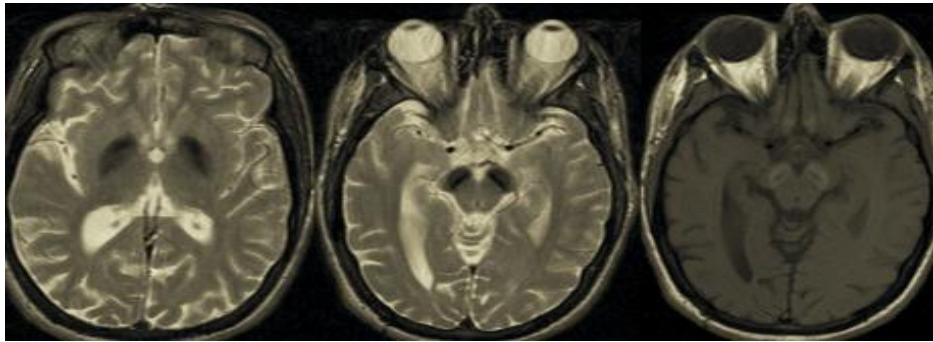
Hastalığın tedavisi semptomatiktir. Spastisite, antispasmodik ajanlarla (baklofen gibi), distoni antikolinergik tedavilerle (triheksifenidil gibi) azalabilir. Parkinsonizm için

kullanılan L-dopa ya da dopa agonistleri nöropsikiyatrik bulguları ve demansı kötüleştirebilir. Bazı olgularda DBS uygun bir seçenek olarak sunulabilir (87,101).

2.5.4. BPAN:

BPAN kalıtım paterni, patofizyolojisi, bifazik klinik profili, farklı görüntüleme özellikleri ile diğer NBIA'lerden farklılık gösterir. Tüm NBIA'ların %1-2'sini oluşturur (102). Erken başlangıçlı BPAN'da süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde nörogelişimsel gerilik, nöbetler ve uyku bozuklukları (hipersomni, hiposomni, uyku latansında azalma, REM uyku bozukluğu) sık görülür (19,62). Klinik sıklıkla basamaklı özellik gösterir, erken çocuklukta motor mental gerilik gözlenirken erken erişkin dönemde ise parkinsonizm-distoni ve kognitif gerilik gözlenir (17,62). Bu nedenle daha önce statik ensefalopati ve nörodejenerasyon (SEND) olarak adlandırılmıştır (62). Dil becerisi gelişmeyebilir, konuşma öğrenilemeyebilir (103). Orta hat stereotipleri BPAN'da sıktır. Adolesan ve erişkin başlangıçlı distoni-parkinsonizm en sık görülen motor bozukluktur. Hastaların çoğu atipik Rett Sendromu ya da infantil epileptik ensefalopati gibi yanlış tanıları alırlar (19).

Erken dönemde MRG tamamen normal olabilirken ilerleyen dönemde özellikle parkinsonizm bulguları geliştikten sonra karakteristik özelliklerini gösterir. Tipik MRG bulgusu SN'de daha belirgin olmak üzere serebral pedinkül ve GP'de demir birikimine bağlı T2 hipointens görünümüdür (104). Ayrıca T1 sekanslarında SN ve serebellar pedinküllerde hiperintens 'halo' gözlenir, bu dejenere nöronlardan salınan nöromelanine bağlıdır (19). Korpus kallozumda incelleme, serebellar ve kortikal atrofi diğer saptanabilen radyolojik bulgulardır.



Şekil 9: Aksial T2 kesitlerde GP ve SN'de demir birikimine bağlı hiperintens görünüm, T1 ağırlıklı görüntülemelerde ise SN'de hiperintens halo görünümü

BPAN X' e bağılı dominant kalıtılan tek NBIA alt tipidir. Ancak bugüne kadar tanımlanan tüm vakalar sporadiktir ve klasik X'e bağılı dominant kalıtım göstermemiştir (11). *WDR45* geni erkek embriyo için letaldır ve tanımlanan erkek hastalar somatik ya da germline mozaizizm göstermektedir (105).

WDR45 protein-protein interaksyonu ve otofajiden sorumlu proteindir. BPAN'lı hastalardan alınan örneklerde otofajik aktivitenin azaldığı, erken evre otofaji moleküllerinin hücre içinde biriktiği görülmüştür. Beyine spesifik *WDR45*, mutant farelerde öğrenme ve bellek kusuruna sebep olmaktadır. Aksonal şişme sonrasında otofajinin yapılamamasına bağılı olarak ubiquitin+ agregatların hippokampus ve CN'de biriktiği, buna karşın demir birikimin olmadığı gözlenmiştir. BPAN'da alfa-sinüklein patolojisi saptanmamıştır ancak tau+ nörofibriller yumaklar korteks, putamen, hipokampus ve hipotalamusta gözlenir. Aksonal sferoidler ise ölmekte olan nöronları simgeler ve SN, GP, talamus, medulla ve ponda görülür. Otofajinin bozulması ile demir birikimi arasındaki ilişki halen aydınlatılabilmiş değilse de Ingrassia ve arkadaşları BPAN'lı hastaların fibroplastlarında ferröz demir taşıyıcısı (IRE) ve Divalan metil taşıyıcı (DMT1) sayısında artış, transferrin reseptör sayısında ise azalma saptamıştır (11). Sonuçta hücre içinde demir birikiminin, BPAN hastalarında otofajinin bozulmasına bağılı olarak ferröz demir taşıyıcısı gibi toksik proteinlerin atılmasının azalması sonucunda olduğu düşünülmektedir. *WDR45* proteinin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte otofaji proteinleri ile ilişkili olduğu ve hücre yenilenmesini arttırdığı bilinmektedir (35,39).

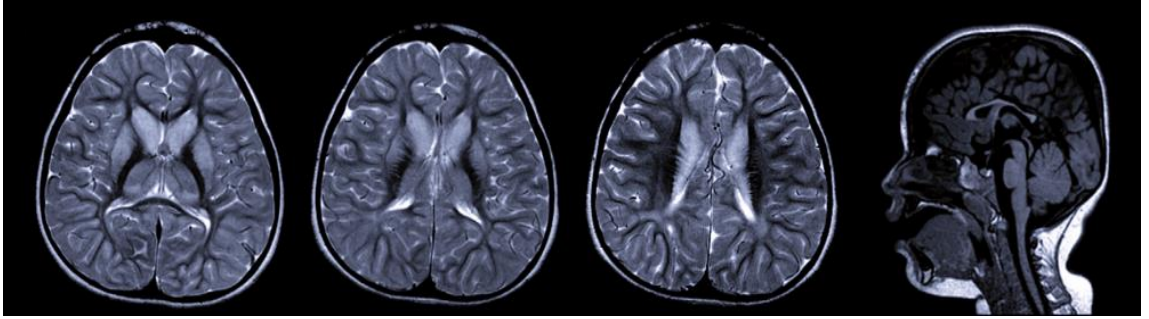
BPAN 'da tedavi diğer NBIA'larda olduğu gibi semptomatiktir. Sıklıkla hastalarda ağır epileptik nöbetlerin kontrol altına alınması, erişkin dönemde ise parkinsonizm bulgularının dopa agonistleri ile tedavi edilmesi önem taşır. Dopa agonistleri motor fluktuasyonlara ve diskineziye sebep olabilir. Ayrıca kognitif olarak kötü olan hastalarda nöropsikiyatrik yan etkileri olabilir.

2.5.5. CoPAN:

CoPAN OR kalıtılan bir hastalıktır. Mutasyona uğrayan gen, *COASY*, CoA sentezinde son iki basamakta yer alan CoA sentazı, fosfopantetein adeniltransferaz (PPAT) ve defosfo- CoA kinaz (DPCK)’ı kodlar (40,41).

İlk kez 2014 yılında Dusi ve arkadaşları tarafından iki İtalyan kardeşte tanımlanmıştır (106). Sonra 2016 yılında Grazia Annesi ve arkadaşları üçüncü İtalyan hastayı tanımlamışlardır (107). Bu üç hastanın ortak klinik özellikleri erken çocukluk döneminde başlayan yürüme güçlüğü, eklenen oromandibular distoni, dizatri, spastik-distonik paraparezi, parkinsonizm, kognitif etkilenme, obsesif kompulsif bozukluk ve aksonal nöropatidir. 2017 yılında ise Evers ve arkadaşları motor-mental gelişim geriliği olan 2 Türk kardeşte hastalığı saptamışlardır (108). Tanımlanan hastalarda pigmenter retinopati ya da optik atrofi gibi göz bulgularına rastlanmamıştır.

CoPAN çocukluk çağı başlangıçlı distoni-spastisite ve kognitif etkilenme ile gider (106). İleri yaşta ise parkinsonizm, obsesif kompulsif bozukluk ve periferik nöropati sık gözlenir.



Şekil 10: CN, P de T2 ağırlıklı kesitlerde ödemli görünüm, korpus kallozumda incelmeye

Hastalığın radyolojik özellikleri demir birikimine bağlı GP ve SN’de hipointens görünümün yanı sıra bazı hastalarda T2 ağırlıklı kesitlerde GP’de görülebilen hiperintens odaktır (Şekil 10). Bu nedenle PKAN’ın karakteristik radyolojik görüntüsü olan EOS ile karışabilir. Ayrıca literatürde bazı hastalarda GP’de etkilenme olmaksızın simetrik olarak P ve CN’de yaygın ödem, korpus kallozumda atrofi, ak madde değişiklikleri de gösterilmiştir (24,40).

2.5.6. FAHN (Yağasidi 2 Hidroksilaz İlişkili Nörodejenerasyon):

FA2H geni myelinin yapı taşı olan yağ asitlerinin hidroksilasyonundan sorumlu yağ asidi 2 hidroksilaz enzimini kodlayan gendir. Enzim endoplazmik retikulumda bulunan, seramidden 2-hidroksi sfingolipidlerin oluşumunda rol oynar (72). *FA2H* geni ilk kez hereditör spastik paraplejide (SPG35) tanımlanmıştır (109). Mutasyon *HSP35* ve *FAHN*'a sebep olur, OR kalıttır. Önceleri *HSP* ve *FAHN*'ın birbiriyle ilişkili hastalıklar olduğu düşünülürken şimdi ise *HSP35*'in *FAHN*'ın bir parçası olduğu, *HSP35* hastalarının ilerleyen dönemde beyinde demir birikimi gösterdiği düşünülmektedir (12,46). Ancak hareket bozukluğu kliniği gösteren ve beyinde demir birikimi saptanan hastalar *FAHN* ile ilişkili bulunmuştur (74). Hastalık daima 1. dekatta yürüme güçlüğü ve sık düşmeler ile başlar. Diğer klinik bulgular arasında spastisite, ataksi, distoni, optik atrofi, progresif entellektüel gerilik ve nöbetler vardır. Klinik olarak *İNAD/PLAN* ile çok benzediği için *PLAN*'dan şüphelenilen ancak genetiği saptanamayan hastalarda *FAHN* için mutasyon analizi yapılabilir.

Radyolojik özellikleri ise demir birikimine bağlı GP'de T2 hipointens görünüm, ak madde değişiklikleri, progresif serebellar atrofi, beyin sapı atrofisi ve korpus kallozumda incelmedir (72).

2.5.7. KUFOR-RAKEB Hastalığı (KRH):

KRH ilk kez Ürdünlü ve akraba evliliği öyküsü olan bir ailede 5 kardeşte piramidal bulgular ve parkinsonizm kliniği ile tanımlanmıştır (110). Piramidal ve ekstrapiramidal bulgular ağırlıklı olarak gözlenirken serebellar bulgular, demans ve bazı hastalarda diüurnal fluktuasyon gösterilmiştir (47,49).

KRH nadir görülen, OR kalıtılan, 1.kromozomun kısa kolunda (1p36) bulunan, P tipi ATPaz'ı kodlayan *ATP13A2* mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu protein özellikle lizozomal membranda olmak üzere mitokondri membranı ve sinaptik membranda bulunur. *ATP13A2* mutasyonu aynı zamanda juvenil başlangıçlı parkinsonizm (PARK9) ve Nöronal Seroid Lipofuksinoz'da da görülür. Yakın zamanda *ATP13A2* mutasyonu komplike hereditör spastik parapleji (SPG 78 gibi) fenotipiyle bir hastada tanımlanmıştır (50).

Bu hastalık grubunda sıklıkla 3-4.dekadda başlayan L-dopa yanıtı, motor fluktuasyon ve diskinezinin eşlik ettiği akinetik-rijid parkinsonizme ek olarak aksiyal distoni, spastisite, görsel halüsinasyonlar ve demans, yüz, ağız ve parmaklarda minimiyoklonus ve supranükleer bakış paralizi gözlenir (48). Serebellar ataksi ve aksonal polinöropati nadir diğer bulgulardandır (111). Supranükleer bakış paralizi ile yüz, ağız ve parmaklarda minimiyoklonus KRH'yi ayırt edici özelliklerdir. Bu miyoklonus tipik olarak multifokal, spontan ve aksiyonla tetiklenen, pozitif miyoklonustur ve stimulus sensitif değildir, bu haliyle kortikal kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Erken dönemde bu ayırt edici bulgular yoksa hastalık ağır erken başlangıçlı parkinsonizm kliniğiyle *SYNJ1* mutasyonu ve/veya PKAN ve PLAN gibi diğer NBIA formları ile karışır (52).

Diğer NBIA alt tiplerinden farklı olarak KRH'de bazen nadiren MRG'de demir birikimi CN ve P'de gösterilebilir ve NBIA ile ilişkilendirilir ancak çoğu hastada beyinde demir birikimi saptanmayabilir. Daha sık gözlenen bulgu ise diffüz kortikal, subkortikal atrofi ile spinal kord atrofisidir (63).

ATP13A2'nin kodladığı proteinin fonksiyonu tam bilinmemekle birlikte otofagolizozom oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Hastaların fibroblast örneklerinde lizozom fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı çeşitli substratların yıkımında azalma, otofagolizozom temizlenmesinde azalma, sitoplazmik metal iyon homeostazında bozulma (mangan ve çinko) gözlenmiştir. Ayrıca mitokondriyal bütünlükte bozulma, ATP sentezinde azalma, oksidatif stres ve mitokondriyal DNA'da etkilenme görülmüştür. *ATP13A2*, mutant fare modellerinde ise alfa sinüklein birikimi, lipofuksin birikimi, gliosis, endolizozomal bozukluklar, dopaminerjik nöronlarda işlev bozukluğu ve sensörimotor değişiklikler göstermektedir.

2.5.8. Demir Metabolizması İle İlişkili NBIA Tipleri:

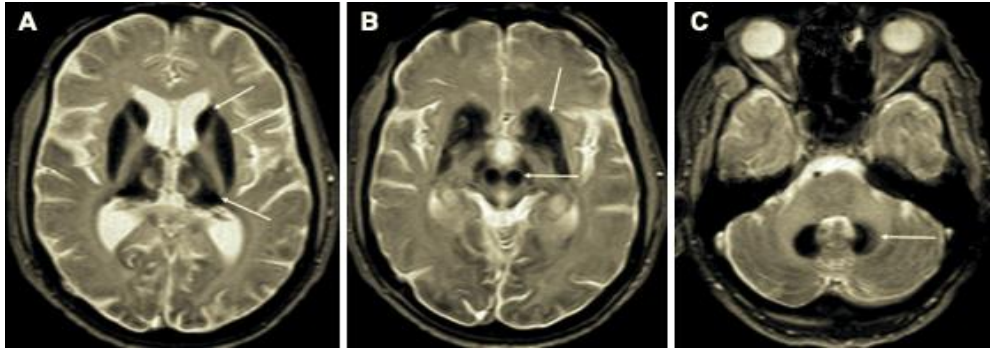
Aseruloplazminemi (AC) ve Nöroferritinopati (NFL) direk demir metabolizmasıyla ilişkili hastalıklardır. Klinik olarak genellikle hiperkinetik hareket bozuklukları (distoni ve kore) görülür ve bu nedenle distoni-parkinsonizm sendromları ile ayırıcı tanıya girmezler (63). İzole parkinsonizm ise çok nadirdir (112).

2.5.9. Aseruloplazminemi:

AC genellikle 4-5.dekadda görülen, diabetes mellitus (DM), retinopati ve demir eksikliği anemisinin eşlik ettiği NBIA formudur. Diğer NBIA tiplerinden farklı olarak demir pankreas, retina gibi diğer organlarda birikerek sistemik bir hastalığa neden olur. Hastalık tüm dünyada 1-2/1.000.000 sıklıkta görülür. OR kalıtılan bu hastalıktan *seruloplazmin geni (CP)* sorumludur ve bu gen 3. kromozomda kodlanır (113).

Klasik triadı DM, nöropati, retinopati olan bu hastalıkta nörolojik olarak serebellar ataksi, parkinsonizm, hiperkinetik hareket bozuklukları ve kognitif etkilenme görülebilmektedir. Nöropsikiyatrik bulgular da tabloya eşlik edebilirken izole şizofreni benzeri psikoz nadiren rastlanabilen bulgudur (114). Bu nedenle Wilson hastalığı ve NFL ile ayırıcı tanıya girer. Ayrım ise AC’de hiperferritinemi görülmesi ile yapılır, Wilson hastalığında ferritin düzeyleri normalken NF’de düşüktür.

Aseruloplazminemi ve nöroferritinopatide ortak olarak demir GP ve SN dışında demirden zengin diğer bölgelerde de birikir. Demirin biriktiği bölgeler CN, P, talamus, dentat nükleus ve nükleus ruberdir. Literatürde beyinde demir birikimi gösterilen ancak kliniği 50’li yaşlarda bile hafif seyreden, ya da kliniği ağır seyrederken beyinde demir birikimi gösterilemeyen vakalar bildirilmiştir (52,55,56). Bu da hastalığın geniş yaş, klinik ve radyolojik heterojenite gösterdiğini düşündürür.



Şekil 11: GP, P, T, NR ve DN’de demir birikimine bağlı olarak aksial T2 kesitlerinde hipointens görünüm

Tipik laboratuvar bulgusu serum seruloplazmin, demir ve bakır düşüklüğüdür. Seruloplazmin ferooksidaz olarak görev yapar ve ferroportin ilişkili demir transportunda rol oynar. Seruloplazmin astrositlerde eksprese edilebilen tek ferooksidaz formudur. CP mutasyonu sonucunda ferröz demir okside edilemez ve büyük miktarda demir hücre içine kontrol edilemeyen yollardan girer. Dokularda demir

birikirken eritropoez için gerekli demirin kanda düşük miktarda olması nedeniyle de demir eksikliği anemisi gelişir. Yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %24'ünde demir eksikliği anemisinin (DEA) ilk bulgu olduğu bildirilmiştir (7). Ancak demir eksikliği anemisinin toplumda sık görülmesi ilk bulgusu DEA olan hastaların tanınmasını zorlaştırır. Bu nedenle anemi saptanan olgularda seruloplazmin düzeyi de görülmelidir.

Tedavide demir şelatörleri (deferasiroks, deferoksamin, deferipron) ile demirin dokularda birikiminin engellenmesi amaçlanmıştır. Bu yöntem, sistemik demir yükünün azaltılmasında etkili bulunmasına rağmen beyinde nörolojik semptomları azaltmada etkin bulunmamıştır (115). Ayrıca demir eksikliğini de derinleştirdikleri bilinmektedir. Minosiklin, demir şelasyonu yapması; çinko sülfat ise demir emilimini azaltması ve antioksidan özellik göstermesi sayesinde AC tedavisinde denenmiş ancak sadece 2 olguda iyi sonuçlar elde edilmiştir (61,62).

2.5.10. Nöroferritinopati

Nöroferritinopati 19.kromozomda (19q13) yer alan, ferritin hafif zincirini kodlayan *FTL1* geninde mutasyona bağlı gelişen, OD kalıtılan ve %100 geçiş penetransı gösteren NBIA alt tipidir.

Genellikle 40'lı yaşlarda alt ekstremitelerde başlayan distoni ve/veya kore en sık gözlenen klinik bulgulardır. Serebellar ataksi, dizartri, spastisite, canlı refleksler, hipotoni, fasyal tik, asimetric parkinsonizm bulgularına rastlanabilir (116). Nadiren ballistik hareket bozukluğu, yabancı el fenomeni, blefarospazm ve yazıcı krampı da tanımlanmıştır (64,65). Ayrıca bu hastalarda kognitif etkilenme, depresyon, anksiyete, psikoz, davranış değişikliği gözlenir.

Bazal gangliada (GP, P) kaviter ve kistik lezyonlar karakteristik radyolojik özelliktir. P, GP, talamus, SN ve dentat nükleusta T2 ağırlıklı görüntülemelerde ortası hiper etrafı hipointens alanlar, kortikal ve pontoserebellar atrofi diğer MRG bulgularıdır (117).

Makroskopik olarak yaygın kortikal ve pontoserebellar atrofi ile bazal gangliada kavitasyonlar gözlenirken mikroskopik olarak ise intranükleer ve intrasitoplazmik ferritin birikimleri görülür. Ferritin birikimleri BG dışında fibroblastlar, renal tübüler

hücreler, endotel hücreleri gibi diğer dokularda da birikir. Ancak AC'de olduğu gibi sistemik bulgular görülmez.

Laboratuvarada ise tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, serum seruloplazmin, bakır, 24 saatlik idrar bakır düzeyleri normaldir. Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olabilir, serum ferritini düşük ya da normal olabilir. Bu nedenle geç başlangıçlı distoni-parkinsonizm kliniği gösteren, OD aile öyküsüne uyan ve düşük serum ferritini saptanan olgularda NF akılda tutulmalıdır (116).

2.5.11. Woodhouse-Sakati Sendromu (WSS)

WSS ilk kez 1983 yılında Sudi Arabistan'da 6 hastada tanımlanmıştır (118). *DCAF17 (c2orf37)* geninin mutasyonuna bağlı gelişen, OR kalıtılan nadir NBIA alt tipidir. Proteinin görevi tam bilinmemekle birlikte transmembran nükleer bir protein olduğu bilinmektedir. DNA hasarı ve hücre siklus kontrolünde yer aldığı düşünülmektedir (11).

Hastalar atipik yüz görünümü (uzun üçgen yüz, hipertelorizm), hipogonadizm, alopesi, DM ve sensorinöral işitme kaybı gibi bulgular ile diğer NBIA tiplerinden ayrılır. Hipotiroidi hastaların %40'ında görülürken insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1) düzeyleri tüm hastalarda düşüktür (119).

Nörolojik bulgular ise distoni (distonik spazm, distonik postür, dizartri ve disfaji) ağırlıklı ekstrapiramidal bulgular, sensorinöral işitme kaybı ve kognitif etkilenmedir.

Radyolojik özellikleri ise GP, SN ve nükleus ruberde (NR) demir birikimine bağlı T2 hipointens görünüm, boş sella bulgusu, akmadde değişiklikleri, perivasküler aralıkta genişleme, korpus kallozum spleniumunda sinyal değişikliğidir (120).

2.5.12. YENİ TANIMLANAN NBIA ALT TIPLERİ:

2.5.12.1. SCP2 İlişkili Lökoensefalopati İle Distoni Ve Motor Nöropati

Lökoensefalopati ile distoni ve motor nöropati ilk kez 2006 yılında bir hastada erişkin yaşta distoni, spazmotik tortikollis, azospermi, serebellar ataksi, sol taraflı intansiyonel tremor, denge ve yürüme güçlüğü ile tanımlanan OR kalıtılan bir hastalıktır (63). Bu hastada homozigot missens *sterol taşıyıcı protein 2 (SCP2)* gen mutasyonu saptanmıştır. Yakın zamanda 51 yaşında dengesizlik, spinoserebellar ataksi kliniğinde bir hastada heterozigot missens *SCP2* gen mutasyonu ile 2. olgu tanımlanmıştır (121). *SCP2* geni 1. kromozomun uzun kolunda kodlanan 16 ekzomlu bir gendir. Bu gen *SCPX* ve *SCP2* olmak üzere 2 proteini kodlar. Bu proteinlerin görevi regüle edilebilen promoter bölgeler dışında transkripsiyonun başlatılmasıdır. Bu proteinler peroksizomal enzimler olup tiolaz aktivitesine sahiptir. Sonuçta dallı zincirli yağ asitlerinin yıkımından sorumlu oldukları için gen defektinde uzun zincirli yağ asitleri ortamda birikir. Diğer NBIA hastalıkları ile ortak patogeneze ise yağ asidi açıl-CoA metabolizmasının bozulmasıdır (11).

2.5.12.2. GTPBP2 İlişkili Hastalık

GTPBP2 mutasyonu yakın zamanda bir ailenin 4 bireyinde mental retardasyon, ataksi ve distonik postür ile tanımlanmıştır (11). Hastaların MRG incelemelerinde serebellar atrofi ve GP/SN'de demir birikimi görülmüştür. *GTPBP2* geni 6. kromozomun kısa kolunda, GTP bağlayıcı proteini kodlar. Bu protein mRNA stabilizatörü olarak görev yapar (11).

2.6. BEYİNDE DEMİR BİRİKİMİNİN GÖSTERİLMESİ

Demir, normal nöronal metabolizmanın sağlanmasında birçok mitokondriyal yolakta önemli rol oynar. Buna karşın serbest demirin ortamda birikimi serbest radikal oluşumuna, lipid peroksidasyonuna ve nöronal hasara sebep olur. Yaşlanmayla özellikle derin gri maddede demir birikimi ile motor ve kognitif fonksiyonlarda bozulmanın bağlantılı olduğu düşünülmektedir (122,123). MRG bulguları Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz gibi kronik nörolojik hastalıklarda da gri cevherde doku hasarına ikincil olarak demirin biriktiğini göstermektedir. Bu bilgiler dokuda demir birikiminin optimal MRG yöntemiyle saptanabilmesi için çalışmaların başlatılmasına ön ayak olmuştur (124). Kronik nörodejeneratif hastalıklarda beyinde biriken demir miktarının klinik durum ile ilişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Demirin nörotoksisiteye nasıl sebep olduğu ve dejenerasyona nasıl yol açtığı ise halen aydınlatılmayı bekleyen önemli sorulardır. Aşağıda demir birikiminin gösterilmesinde kullanılan yöntemlerden kısaca bahsedilecektir.

2.6.1. Demirin Manyetik Özellikleri Ve Duyarlılık Görüntüleme Yeri:

Çoğu biyolojik dokunun manyetik duyarlılığı, ana bileşeni olan su ile belirlenir. Su miktarının fazla olduğu bir dokuda heterojenite artar ve demir gibi maddelerin duyarlılığının ölçümü olumsuz etkilenir. Su zayıf bir şekilde diyamanyetiktir (manyetik bir alan yerleştirildiğinde manyetik özellikler göstermez) ve yaklaşık 9.05 ppm (parts per million) duyarlılığa sahiptir (125). Demir ise organizmada pek çok alanda olması ve manyetik özellikleri nedeniyle en önemli paramanyetik (manyetik bir alana girdiğinde o manyetik alanın özelliklerini gösterebilir) eser elementtir (126).

Demir, oksijen taşınması, miyelin ve protein sentezi, mitokondriyal solunum, nörotransmitter sentezi ve nörotransmitter metabolizması gibi birçok biyolojik sürecin merkezinde yer alır (9). Ortalama 75 kg ağırlığındaki sağlıklı bir erkekte yaklaşık 2.5-3.5 g demir bulunması bu durumu destekler niteliktedir. Vücutta tüm demirinin üçte ikisinden fazlası hemoglobin yapısında, oksijen taşınmasında görev alır. Bununla birlikte, çoğu dokuda, demir konsantrasyonu pozitif duyarlılığa (+ppm) doğru bir kaymaya neden olmayacak kadar düşüktür. Bu normal doku için geçerli olsa da yaşa veya hastalığa bağlı demir birikimi demiri MRG ile ölçülebilir yapan seviyelere ulaştırabilir. Demir homeostazının sadece hemokromatozda değil, aynı zamanda beynin

birçok inflamatuvar ve dejeneratif hastalığında da bozulması, MRG kullanılarak demir içeriğinin invazif olmayan haritalandırmasına olanak sağlamıştır (11,13).

Duyarlılık hesaplamaları demirin bulunduğu bileşiğin moleküler yapısına ve mikroskopik dağılımına da bağlıdır. Örneğin ak madde heterojen bir yapı olması, daha fazla myelin bulundurması gibi nedenlerle demir duyarlılık hesaplamalarında başarının azalmasına sebep olur. Bu özellik nedeniyle kullanılan MRG yöntemleri ile demir birikimin dokularda farklı duyarlılık gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6.2. Demir Bileşikleri Ve Duyarlılık Değişkenleri

İnsan vücudundaki demirin yaklaşık %70' i, akciğerlerden dokulara oksijen taşınmasını sağlayan bir metalloprotein olan hemoglobinde bulunur. Hemoglobin proteinleri dört globuler alt birim içerir ve her bir hemoglobin proteini, protein olmayan bir hem grubu ile sıkıca bağlı bir protein zincirinden oluşur. Hem grubu, halkanın merkezinde bir demir iyonu tutan bir heterosiklik halkadan oluşur. Demir Fe^{+3} veya Fe^{+2} durumunda olabilir, ancak sadece ikincisi oksijeni bağlayabilir. Deoksi ile üretilen durumda, demirin 2 eğrisi vardır ve paramanyetiktir. Karbondioksit de protein alt birimleri tarafından taşınır, ancak demire bağlı değildir. Vücut sıcaklığında, dört demir atomunun duyarlılığı yaklaşık olarak +10.1 ppm'dir, bu da proteinlerin diyamanyetizması ile büyük ölçüde kompanse edilir (126). +0,2 ppm duyarlılıkla, tek bir hemoglobin molekülü hala paramanyetiktir ancak hücre içi suyun diyamanyetizmi ve tek bir kırmızı kan hücresinin 3×10^8 hemoglobin molekülünü taşıyabildiği gerçeği göz önüne alındığında, deoksijene bir kırmızı kan hücresinin yaklaşık duyarlılığı 6.52 ppm'dir (92).

Ferritin, demir iyonlarının dokuda çözünebilir ve toksik olmayan formunu depolayarak demir seviyelerini düzenleyen globüler bir depo proteindir. Ferritinin merkezinde, yaklaşık 5-7 nm çapındaki 4500'e kadar demir iyonu demir oksit (Fe_3O_4) nanokristalleri olarak saklanabilir. Ferritin, ağır ve hafif bir polipeptit zincirinden oluşur. Bu peptitlerin farklı fizyolojik rolleri vardır. Ağır zincir, demirin hızlı alımı için spesifik bir ferrokسيداز aktivitesine sahipken hafif zincir ise mineralizasyonu kolaylaştırır. Ferritinin manyetik özellikleri organdan organa değişiklik gösterir. Ayrıca nörodejeneratif hastalıklarda ferritin hafif zincir ve çekirdeğin manyetik alan özellikleri de değişir. Bunun sonucunda total demir atomları ve duyarlılık arasındaki lineer ilişki

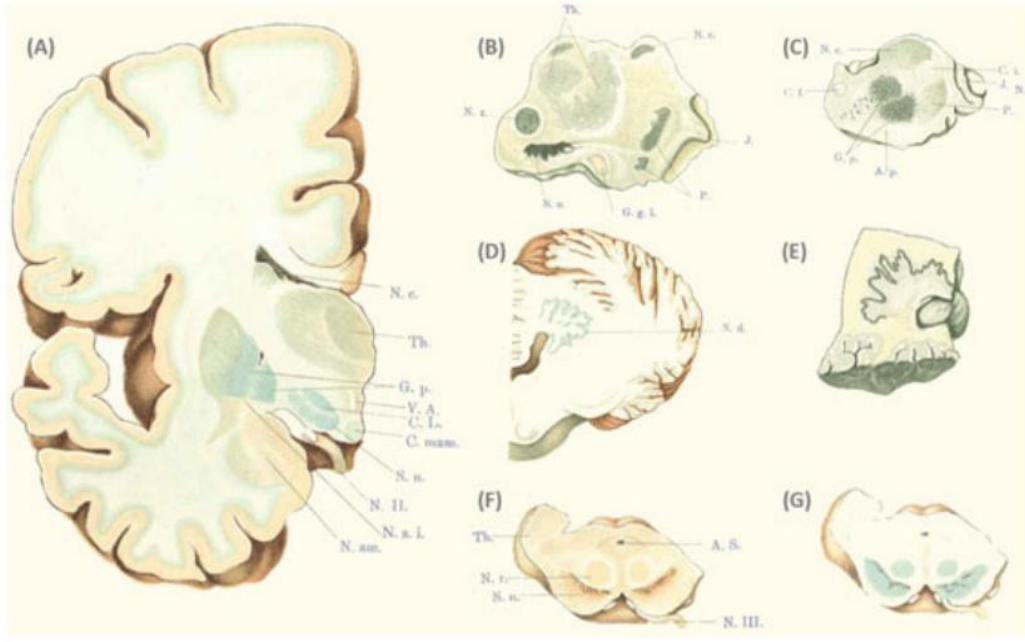
kaybolur ve yüzey ve çekirdek arasında alansal bir gradyant oluşur. Sonuçta duyarlılık-relaksasyon ilişkili parametreler ferritin ile lineer ilişki gösteremez hale gelir.

Hemosiderin, hücre içinde bulunan ve kanda görülmeyen, demir içeren bir diğer proteindir. Hemosiderin ferritinden farklı olarak heterojen amorf bir yapıdadır ve içeriğinde denatüre proteinler, denatüre ferritin partikülleri ve lipid kümeleri bulunur. Sonuçta ferritinden daha yüksek bir demir/organik kütle oranına sahip olup protein içeriği değişebilen bir proteindir (127). Hemosiderin içindeki demir çözünmez ve Fe^{+3} formundadır. Sağlıklı beyinde nadiren bulunan hemosiderin kanamalardan sonra, hemokromatoz, orak hücreli anemi veya talasemi gibi durumlarda bölgesel olarak birikim gösterebilir (92). Bu nedenle hemosiderin demirin yüksek olarak bulunduğu ortamlarda bir tampon görevi görmektedir. Hemosiderinin manyetik özellikleri henüz net olarak bilinmese de ferritininden daha büyük bir partikül olması sebebiyle daha güçlü T2 ve T2* etkilerine neden olur.

Demir-sülfür (Fe-S) proteinleri hücresel solunum, gen ekspresyonu, demir hemostazı dahil birçok hücresel olayda görev alır. Demir-sülfür kümelerinin en önemli rolü ise mitokondriyal elektron transportunda yükseltgenme-indirgenme olaylarıdır. Bir demir-sülfür kümesinde iki demir iyonu 2 sülfid iyonu ile bağlıdır. Yükseltgenme sonucunda demir sülfür kümelerinin yapısında 2 adet Fe^{+3} iyonu bulunur ve bu iyonlar antiparalel ve ferromanyetik oldukları için '0' yörüngesinde bulunurlar. İndirgenme olayı sonrasında ise Fe-S kümeleri 1 adet Fe^{+3} ve 1 adet Fe^{+2} içerir ve sonuçta yarım tur elektron dönüşüne sebep olur. Mitokondride demir-sülfür kümelerinde azalmış enzim aktivitesi varlığında demir metabolizmasının azalmasına ve granüler demir birikimine neden olabilir (92).

2.6.3. NON-Hem Demirin İnsan Beyninde Yeri:

1920'lerde Hugo Spatz insan beyninde globus pallidus, putamen, kaudat, dentat nükleus, nükleus ruber ve substantia nigra gibi derin gri madde çekirdeklerinde bölgesel demir birikimini saptamıştır (128). Sonrasında Hallgren ve Sourander insan beyninde 4.dekaddan sonra demir birikiminin yaşla orantılı şekilde belli bölgelerde arttığını kolorimetrik bir yöntemle göstermişlerdir (129). Bu çalışma indirek MRG görüntüleme çalışmalarına da ön ayak olmuştur.



Şekil 12: Demirin beyinde uzamsal dağılımının ilk çalışması. A-Bazal gangliyonlar, B ve C-mezensefalik yapılar, D ve E-dentat nükleus, F-G-mezensefalik yapılarda

Demir beyinde farklı bölgelerde homojen olmayan şekilde dağılmaktadır. Demirin çoğu hücre içinde, lizozom ve mitokondridedir. Bununla birlikte, en yüksek demir konsantrasyonları oligodendrositlerde, motor nöronlarda, miyelinli aksonların iç yüzeylerinde bulunur. Tablo 5 demir miktarının beyinde mg/kg cinsinden değerlerini göstermektedir.

Tablo 5: birinci kolonda demirin 30-100, ikinci kolonda ise 48-81 yaş aralığında beyinde önemli bölgelerde demirin mg/kg cinsinden değeri verilmiştir.

Beyin bölgesi	Demir konsantrasyonu ort±SD (127)	Demir konsantrasyonu ort±SD (128)
Globus pallidus	213.0 (34.9)	202.7 (37.8)
Putamen	133.2 (34.3)	159.3 (36.7)
Kaudate nükleus	92.8 (21.4)	106.0 (26.0)
Talamus	47.6 (11.6)	49.0 (10.9)
Korpus Kallosum	-	29.2 (10.6)
Medulla oblongata/pons	14.0 (11.6)	17.3 (6.5)
Nükleus ruber	194.8 (68.8)	77.1 (57.3)
Substantia nigra	184.6 (65.2)	210.3 (74.6)
Frontal akmadde	42.4 (8.8)	46.7 (11.7)
Temporal akmadde	-	45.3 (11.5)
Oksipital akmadde	-	35.8 (8.8)
Frontal korteks	-	27.4 (8.7)
Temporal korteks	31.3 (5.7)	-
Pariyetal korteks	38.1 (6.7)	-
Oksipital korteks	45.5 (6.7)	41.2 (14.0)
Motor korteks	50.3 (8.8)	-
Duysal korteks	43.2 (5.8)	-
Prefrontal korteks	29.2 (4.1)	-
Dentat nükleus	103.5 (48.6)	-

2.6.4. Demir Birikimine Hassas Görüntüleme Yöntemleri:

2.6.4.1. T1 VE T2 MRG Kesitleri

Dokuda demir birikiminin MR görüntülemesinde kontrast yaratabilmesinde ferritin ve hemosiderin gibi non-hem demir formları rol oynar. MRG’de görülen kontrast hareketli protonların doku içinde bulunan su yoğunluğundaki değişikliklere bağlı olarak farklı dansite oluşturması ile ilişkilidir. Bu kontrast longitudinal (T1) ve transvers (T2) relaksasyon zamanı adı verilen ve suyun protonlarla, manyetik ve paramanyetik iyonlarla olan etkileşimi sonucu oluşur (131). Paramanyetik ve diyamanyetik elektronlar beyin dokusundaki elektronların relaksasyon zamanlarını kısaltır. Sonuçta kısalmış T1 relaksasyon zamanı T1 kesitlede hiperintens, kısalmış T2 relaksasyon zamanı ise T2 kesitlerde hipointens görünüme sebep olur.

2.6.4.2. Relaksometri:

Transvers ve longitudinal relaksasyon oranları hesaplanarak dokuda demir birikimi ölçümleri yapılabilir. Bu oranlar sırasıyla R_2 , R_2^* , R_2' olup bu oranlar T2, T2*, T2' relaksasyon zamanı bozulma eğrilerinden elde edilmektedir. T2* daha düşük demir miktarına duyarlıyken daha yüksek demir miktarı varlığında T2 daha duyarlı bir yöntemdir (132). R_2 , R_2^* , R_2' ortamda bulunan non-hem demir miktarıyla doğru, T2, T2*, T2' ile ters orantılıdır. R_2^* , T2*-ağırlıklı gradient eko (GRE) sekanslarından elde edilirken R_2' ise $R_2' = R_2^* - R_2$ formülüyle hesaplanır. R_2^* 'nin GRE sekansından oluşturulması ve daha yüksek duyarlılık göstermesi sayesinde MS, ALS, Alzheimer, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda kullanımını sağlamıştır.

R_2' ortamın homojen olmaması nedeniyle R_2 ve R_2^* 'de oluşan sinyal kaybının engellenmesi ve dokuda demir ölçümünün spesifitesini arttırmak için kullanılır.

Yapılan birçok in vitro ve in vivo çalışma R_2 ile demir korelasyonunun gri maddede güçlü iken akımdede daha zayıf olduğunu gösterir. Bu akımdede su miktarının daha çok olmasıyla ilişkilidir (133,134). Ortamda su miktarını arttıran durumlar (enfeksiyon, gliosis, nöronal/aksonal hasar gibi.) R_2 oranlarını etkileyerek demir miktarını tahmin etme yeteneğini azaltır.

Demiri değerlendirmek için kullanılan diğer teknikler arasında manyetik alan korelasyon görüntüleme, doğrudan doygunluk görüntüleme ve su doygunluğunun değişkenliği yer almaktadır.

2.6.4.3. Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI):

Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme çeşitli madde ve dokuların farklı manyetik duyarlılık özelliklerinden (özellikle kan yıkım ürünleri, demir ve kalsiyum) yararlanılarak elde edilir. Bu görüntüleme yönteminde hem magnitüt hem faz bilgisinden yararlanılarak T1, T2 ve T2*'den farklı yeni kontrast kaynakları elde edilir (135). Bu yöntem deoksihemoglobin, methemoglobin ve hemosiderin gibi kan ürünlerinin paramanyetik özelliğinden yararlanır (136). SWI travmatik beyin hasarı, koagülopati, hemorajik hastalıklar, vasküler malformasyonlar, inme, hipoksik/anoksik hasar, neoplazm ve nörodejeneratif hastalıklarda konvansiyonel MRG tetkiklerinin yanı sıra önemli tanısal bilgiler sağlar (137). SWI görüntülerindeki kontrastlanma farkının sebebi diyamanyetik özellik taşıyan oksihemoglobin ile paramanyetik özellik taşıyan deoksihemoglobinin manyetik duyarlılıklarındaki farklılıklardır.

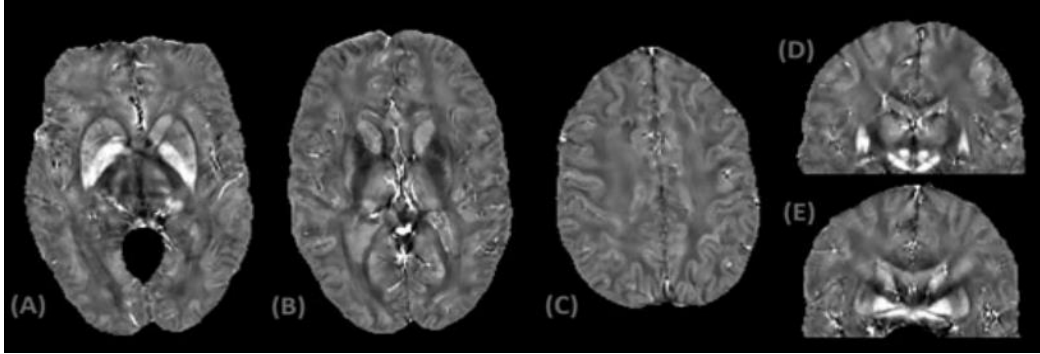
SWI kalsifikasyonları mikrokanamalardan ayırmada yardımcı bir yöntemdir. T2* ve GRE görüntülerinde kalsifikasyon ve kanama hipointens görünür, ayırmada SWI'da kalsiyumun diyamanyetik, kanama-demir birikiminin ise paramanyetik özelliklerinden yararlanır. Bu nedenle kalsifikasyonun kanamadan ayırt edilmesinde BT'ye alternatif bir yöntemdir. Paramanyetik maddeler SWI görüntülemelerde pozitif faz kaymasına sebep olarak hiperintens görünürken, diyamanyetik maddeler negatif faz kaymasına ve hipointens görünüme sebep olur.

2.6.4.4. Nicel Duyarlılık Haritalaması (QSM):

Nicel duyarlılık haritalaması (QSM) en son geliştirilen ve duyarlılığın niceliksel bir ölçüsü olarak kabul edilen yöntemdir (138). Nicel duyarlılık haritalaması (QSM) SWI'a benzeyen, dokuların manyetik özelliklerinden yararlanarak 3 boyutlu gradient eko sekansların faz bilgilerini kullanarak bir haritalama yapar (139). SWI ile kıyaslandığında QSM myelin ve demir içeriğine daha duyarlı, kantitatif ve spesifik görüntü kontrastı oluşturur (140). Dual-eko dizileri tercih edilmesine rağmen, SWI sırasında rutin olarak elde edilen tek gradient eko ölçümlerinden duyarlılık haritaları retrospektif olarak hesaplanabilir. SWI ile karşılaştırıldığında, QSM, miyelin ve demir içeriğine diferansiyel olarak duyarlı olan nicel ve uzamsal olarak spesifik bir görüntü kontrastı sağlar. QSM, SWI ve faz görüntülemenin birkaç kısıtlamasının üstesinden

gelir ve maddenin manyetik özelliklerine göre gerçek fiziksel özelliğini yansıtan gerçek bir kantitatif ölçüm sağlar (38). QSM mutlak değer vermek yerine sıklıkla beyin omurilik sıvısı (BOS) ve ya oksipital ak madde referans alınarak ölçülen duyarlılık farklılıklarını yansıtır (141).

2012 yılında Langkammer ve arkadaşlarının yaptığı bir postmortem çalışmada gri cevherde demir birikimi QSM ile iyi korele bulunmuşken bu korelasyon akmaddede daha düşüktür (142). Yapılan bir diğer çalışmada QSM ve $R2^*$ verilerinin gri maddede demir birikimiyle iyi korelasyon gösterdiği buna karşın akmaddedeki demir birikimiyle iyi korele olmadığı da gösterilmiştir (143). Ortamdaki demir ve myelindeki artış $R2^*$ ölçümlerinde artışa sebep olur. Demir artışı paramanyetik özelliği artırırken myelindeki artış diyamanyetik özelliği artırır. Bu edenle QSM ile $R2^*$ ölçümlerini birarada yapmak ortamdaki demir ve myelinin ayrımını yapmaya yardımcı olur (88). Ayrıca ortamda kalsiyum varlığı ve kalsiyumun diyamanyetik özellik göstermesi nedeniyle QSM ve $T2^*$ görüntülemelerin birarada yapılması kalsiyuma bağlı ölçüm etkilenmelerinin önüne geçer (144). QSM, en güçlü paramanyetik eleman olması ve yaşa bağlı olarak bazal gangliada giderek artması sebebiyle demirin ölçümünün hassas ve doğrusal bir yöntemi olarak kabul edilmiştir.



Şekil 13: Sağlıklı insan beyninin QSM görüntüleri şekilde gösterilmiştir. Parlak alanlar yüksek duyarlılığı, daha paramanyetik alanları göstermektedir. Paramanyetik alanlar bazal ganglia (A, B), korteks (C), nukleus ruber ve substansiya nigra (D, E) diyamanyetik akmaddeye göre daha açık renkli görünmektedir. Görüntüler -0.25 ppm ile 0.25 ppm arasında ölçeklendirilmiştir (35)

2.6.5. Beyinde Demir Haritalamasını Etkileyen Faktörler:

Demir konsantrasyonu ile beyin gri maddesindeki manyetik duyarlılık arasında güçlü bir doğrusal ilişki olmasına rağmen, bu beyaz madde için gösterilememiştir (142). Akmadde miyelin açısından zengindir ve miyelinin diyamanyetik bileşenleri demirin paramanyetik etkisine karşı koyar (143). Daha spesifik olarak, talamus ve frontal

akmadde benzer demir konsantrasyonları içermesine rağmen, miyelin içeriğindeki farklılıklar nedeniyle farklı duyarlılıklar gösterirler (talamus paramanyetik, frontal akmadde diyamanyetiktir).

Demir, daha çok paramanyetik element olarak kabul edilmesine rağmen dokuda, mangan gibi diğer eser elementlerin aşırı birikimi ile ilişkili bazı patolojik durumlarda MRG ile ayrılamayan ek bir paramanyetik etkiye sebep olabilir. Krebs ve ark. bakır, mangan, magnezyum, kalsiyum ve çinko gibi demire ek olarak insan beyinde bulunabilen çeşitli eser elementleri araştırmışlardır (130). Bununla birlikte, sadece demir, mangan ve bakırın manyetik etkinliği olduğu saptanmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya katılacak hastalar, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'ndan 1999-2019 yılları arasında takip edilmekte olan ya da çalışma süresince polikliniğe başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2 'de özetlenmiştir.

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26/05/2017 tarih ve 197605 sayılı toplantısından onay alınarak başlanmıştır (Ek-1). Çalışmaya katılan tüm hastalar aydınlatılmış onam formu imzalamıştır (Ek-2).

Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet olarak birbirine benzer, bilinen kronik nörolojik hastalığı, motor-mental retardasyonu olmayan, herhangi bir ilaç kullanımı olmayan 12 sağlıklı gönüllüden oluşturulmuştur.

Tablo 6: Sağlıklıların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

-Tanı aldığı herhangi bir nörodejeneratif hastalığının olmaması
-Beyinde demir birikimi gösteren herhangi bir bulguya rastlanmaması
-1-65 yaş arasında olma
-Genetik inceleme sonucunda spesifik bir mutasyonunun saptanmaması

Tablo 7: Sağlıklıların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

-Geçirilmiş ciddi kafa travması veya beyin ameliyatı öyküsünün olması
-Geçirilmiş iskemik veya hemorajik inme, ensefalopati, madde birikimiyle giden başka hastalıkların varlığı
-Sebebi bilinen ya da bilinmeyen motor ve mental retardasyon
-Ailede nörodejeneratif, herediter hastalık öyküsü varlığı

Olguların her biri yaş, cinsiyet, ilk semptom ve görülme yaşı, takip süresi, klinik özellikleri, sistemik muayene, nörolojik muayene, eşlik eden hastalıklar, anne-baba akrabalığı, aile öyküsü, kranyal görüntüleme, Burke Fahn Marsden Distoni skorlaması, kullandığı ilaçlar ve genetik incelemeler açısından değerlendirilmiştir.

3.2. DİSTONİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen olgular, Movement Disorder Society'nin (MDS) de önerdiği, çocuk ve erişkin popülasyonda kullanılabilen universal Burke Fahn Marsden Distoni skorlaması (BFMS) ile değerlendirilmiştir. Bu skorlamada 9 vücut bölümü (gözler, konuşma, yutma, servikal bölge, gövde, kol ve bacaklar) ile distoni ağırlığı puanlanmaktadır (Ek-3). Minimum skor sıfır (0), maksimum skor ise yüz yirmi (120) olarak değerlendirilmektedir (145) (146).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda Dr. Özge Uygun Yıldırım tarafından BFMS yanında BMFS fonksiyonellik skorlaması da yapılmış ayrıca bağımlılık dereceleri de değerlendirilmiştir.

3.3. MANYETİK DUYARLILIK HARİTALAMA VE GÖRÜNTÜ İŞLEME HESAPLARI

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin temelinde tarayıcı tarafından yaratılan güçlü manyetik alanın etkisi yatmaktadır. Manyetik rezonans (MR) işareti aynı doğrultuya gelmiş manyetik momentlerin radyo dalgasıyla uyarılmasından sonra bulundukları pozisyona göre dönme frekanslarının manyetik alan gradyanlarıyla değiştirilmesiyle elde edilir (147).

MR temel ilkesi manyetik momentlerin dönme frekansının gördükleri manyetik alanın gücüne dayanmasıdır. Dolayısıyla temiz bir işaret elde edebilmek için MR tarayıcı tasarımında homojen manyetik alan bölgesinin olabildiğince geniş olmasına gayret edilir. Ancak,

1. Fırıl-fırıl (spin to spin) etkileşimi
2. Manyetik alanın homojenliğinin bozulması

nedenleriyle manyetik momentlerin frekanslarında farklılıklar doğar. Bu nedenle evre uyumlulukları bozulan manyetik moment vektörlerinin verdikleri işaretin gücü düşer. Birinci durum MR fiziğinin kaçınılmaz bir koşulu olup T2-gevşemesi adını almıştır (131). T2 ağırlıklı görüntüleme yöntemi bu mekanizmaya dayanmaktadır. İkinci durumda ise fibrillerin gördüğü manyetik alan gücü herhangi bir nedenle değişirse ki bunun nedeni MR tarayıcısının tasarımı, MR tarayıcı bobinlerdeki yıpranmalar, eskime olabileceği gibi dokuların moleküler yapısından kaynaklanan manyetik alan duyarlılık değişiklikleri de olabilir, gevşemenin zaman katsayısı değişerek T2* adını alır. Normal klinikte, T2 değerini sakladığı için bu istenmeyen bir durumdur ve çare olarak dipol-yankısı (spin-echo) darbe dizisiyle (pulse sequence) etkisi olabildiğince azaltılır (147). Ancak, işlevsel MRG ya da duyarlılık ağırlıklı görüntüleme gibi yöntemlerde bu özellikten yararlanmak amacıyla gradyan yansıma (gradient recalled echo) darbe dizgesi kullanılmaktadır.

T2, T2* ve T1 ağırlıklı görüntülerin en çarpıcı özelliği kontrast temelli olmalıdır. Diğer bir deyişle görüntülerin parlaklık değerleri fiziksel bir anlam taşımamaktadır. Koşulların değişmesiyle, örneğin sıcaklık değişiminde parlaklık değerleri değişmektedir. Yani bu görüntüler sadece niteliksel oldukları için fiziksel değer bildirmezler.

Öte yandan, matematiksel modeller kullanılarak birden fazla MR görüntüsü birtakım parametreler değiştirilip alınarak görüntünün her noktasında dokunun özellikleri hesaplanabilir. Bu yöntemlere en popüler örnek 3 difüzyon ağırlıklı görüntüden elde edilen görünen difüzyon katsayısı ve en az 7 ölçüm kullanılarak elde edilebilen difüzyon tensör görüntüleme (DTG) yöntemleridir (148). Klinik olarak geçtiğimiz yirmi yılda kullanımı artmış bu yöntem bir çok yeni modelin araştırılmasına önayak olmuştur (149). Ancak yeni modellerden henüz öne çıkan olmamıştır ve karmaşık değerli işaret modelleri daha gelişmiş modeller üzerinde çalışmalar sürmektedir (150).

DTG'ye benzer biçimde son yıllarda nicelik duyarlılık haritalaması (quantitative susceptibility mapping (QSM)) yöntemi üzerine çalışılmaktadır. Temelde QSM T2* ve duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (susceptibility weighted imaging (SWI)) kullandıkları darbe dizgilerini kullanır (135). Ancak, QSM elde edilen görüntüleri karmaşık değerli olarak alır. Karmaşık değerli görüntü üzerinde açı düzeltme ve Maxwell tikel türevsel

denklemlerinin çözümünün ardından manyetik duyarlılık her görüntü noktasında hesaplanır (151). Henüz gelişme aşamasında olan bu yöntem içinde kullanılan adımlarda henüz kesinlik sağlanamamıştır ve geliştirilen yöntemler sınanarak bir ortak karara varma çabaları sürmektedir (152).

Manyetik duyarlılık manyetik alana yerleştirilmiş bir maddenin manyetizasyonunu doğrusal olarak manyetik alana bağlayan sayısal bir değişkendir:

$$\vec{M} = \chi \vec{H}.$$

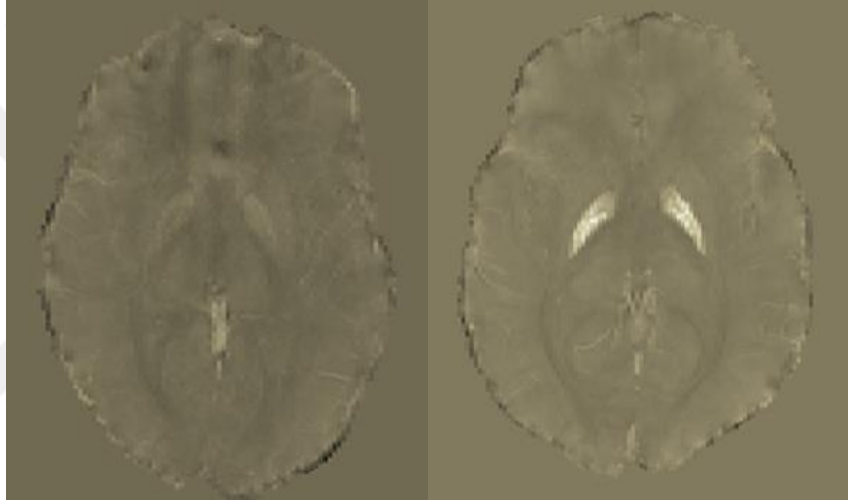
Burada $\vec{M}$ manyetizasyonu, $\vec{H}$ manyetik alanı χ ise duyarlılığı gösterir (Deistung, Schweser et al. 2017). $\vec{M}$ ve $\vec{H}$ 'nin birimleri aynı olduğundan χ birimsizdir ve milyonda parça (ppm, parts per million) olarak hesaplanır. Bir maddenin χ 'si moleküler yapısına bağlı olup manyetizasyonun manyetik alanla aynı doğrultuya dönüp dönmemesine bağlı olarak artı ya da eksi değerler alabilir. Örneğin beyinde suyun öne çıkması nedeniyle duyarlılık çoğunlukla eksi değerler alır $\chi = -9.05 \text{ ppm}$ ve bu değer gri ve beyaz madde arasında demir ve myelin içeriği nedeniyle -9.2 ile -8.8 ppm arasında farklılık gösterebilir (153).

3.4. HASTALARIN 3 TESLA KRANYAL MANYETİK REZONANS (MR) VE NİCEL DUYARLILIK HARİTALAMASI (QSM) GÖRÜNTÜLERİNİN ELDE EDİLMESİ

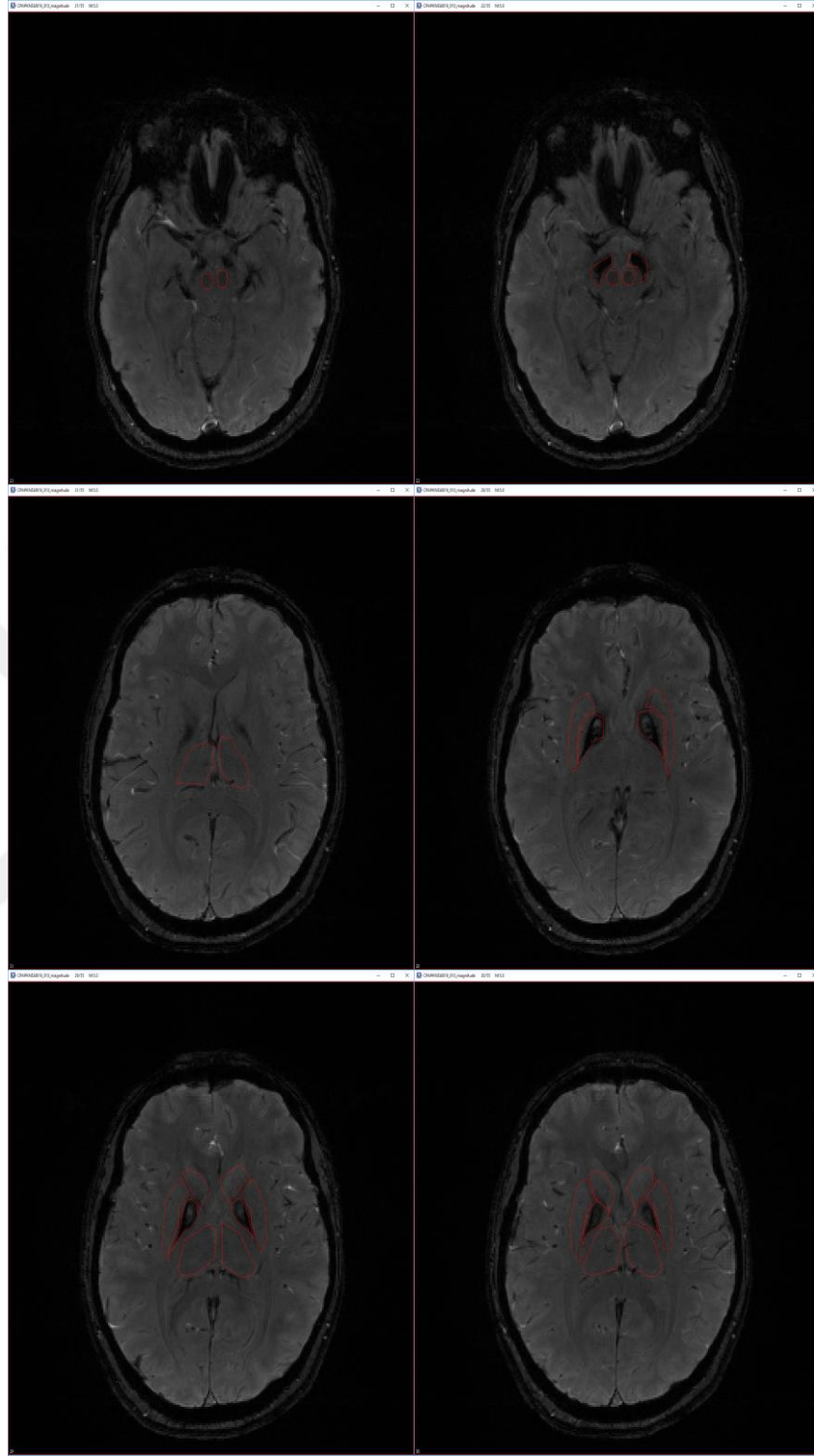
Bu çalışmada sağlıklı gönüllüler ve hastalardan Acıbadem Üniversitesi Özel Altunizade Hastanesi'nde 3 Tesla Siemens™ Erlangen, Germany Magnetom Prisma® ile 64 kanallı sarmaç ve 3 boyutlu FLASH darbe dizgesi (TE=30ms, TR=45ms) kullanılarak elde edilmiş aksiyal 256x256 boyutlu, 0.86x0.86x2 mm/piksel çözünürlüğünde görüntüler kullanılmıştır. Tüm hasta kimlik bilgileri anonimize edilmiş ve çalışmaların her adımında tüm gerekli gizlilik önlemleri alınmıştır.

NDH hesapları STI Suite v2.2 (Liu, Wu, Li et al. 2012, Li, Avram et al. 2014) kullanılarak Prof. Dr. Alpay Özcan tarafından gerçekleştirilmiştir. Karmaşık değerli görüntüler iHARPERELLA (integrated HARmonic (background) PhasE REMoval using the Laplacian operator) algoritmasına tabi tutularak açıları düzeltilmiş, sonrasında iLSQR (improved sparse linear equation and least-squares) algoritmasıyla duyarlılık hesapları tamamlanmıştır (154).

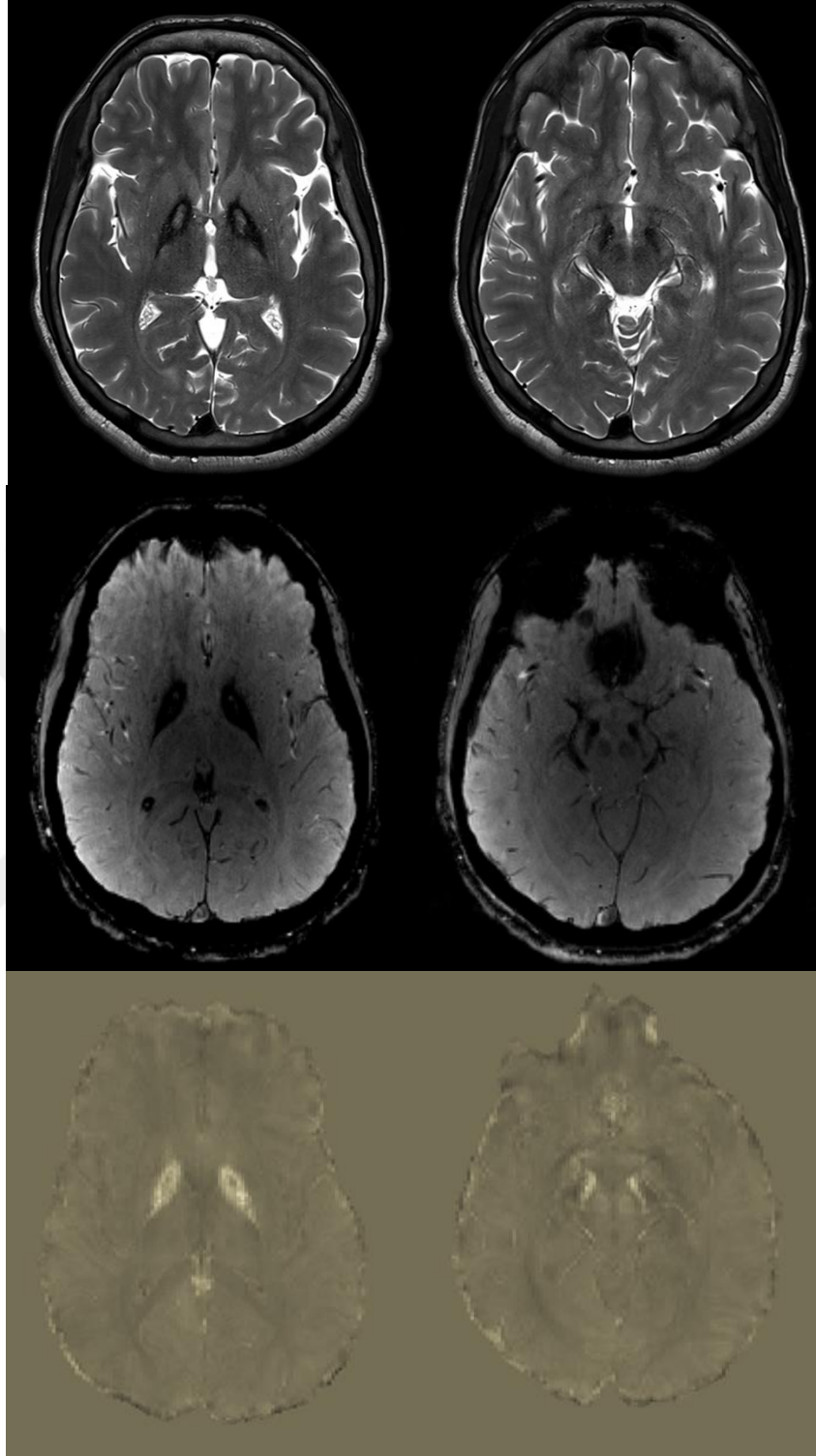
Bazal ganglia bölgeleri duyarlılık haritaları kullanılmadan Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencisi Fuat Kaan Aras tarafından aç frekans kayma görüntüleri üzerinde MIPAV (McAuliffe) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Caudate Nucleus (CN), Globus Pallidus (GP), Putamen (PT), Thalamus (TH), Red Nucleus (RN) ve Substantia Nigra (SN) bölgeleri işaretlenmiştir. Görüntülerden elde edilen ilgi bölgelerindeki duyarlılık ortalama ve standart kayma değerleri Prof. Dr Alpay Özcan'ın MATLAB™ 2018b paketini kullanarak geliştirdiği yazılımlarla gerçekleştirilmiştir.



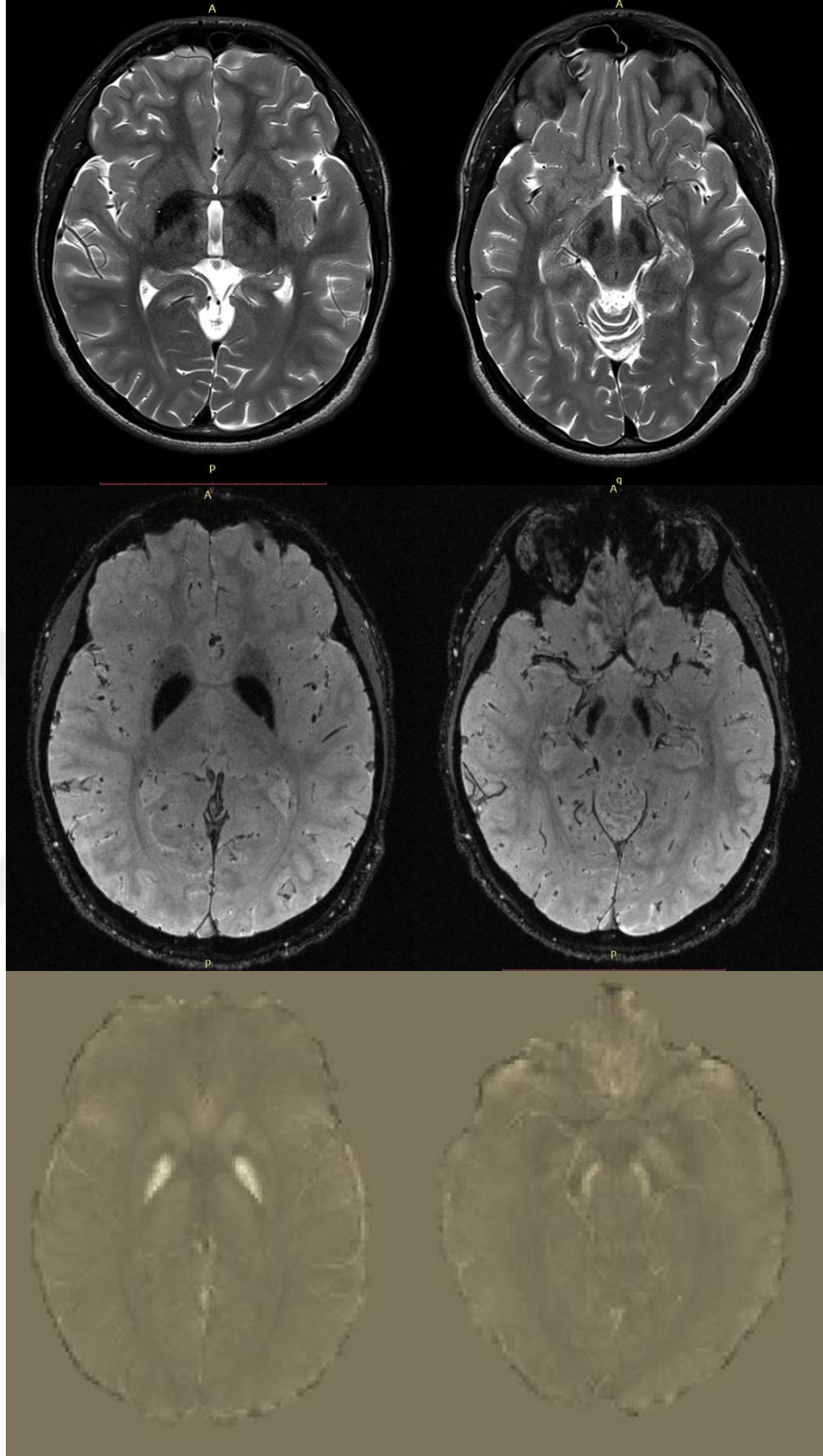
Şekil 14: Sağlıklı kontrol ve PKAN tanılı hastanın örnek QSM görüntülemesi



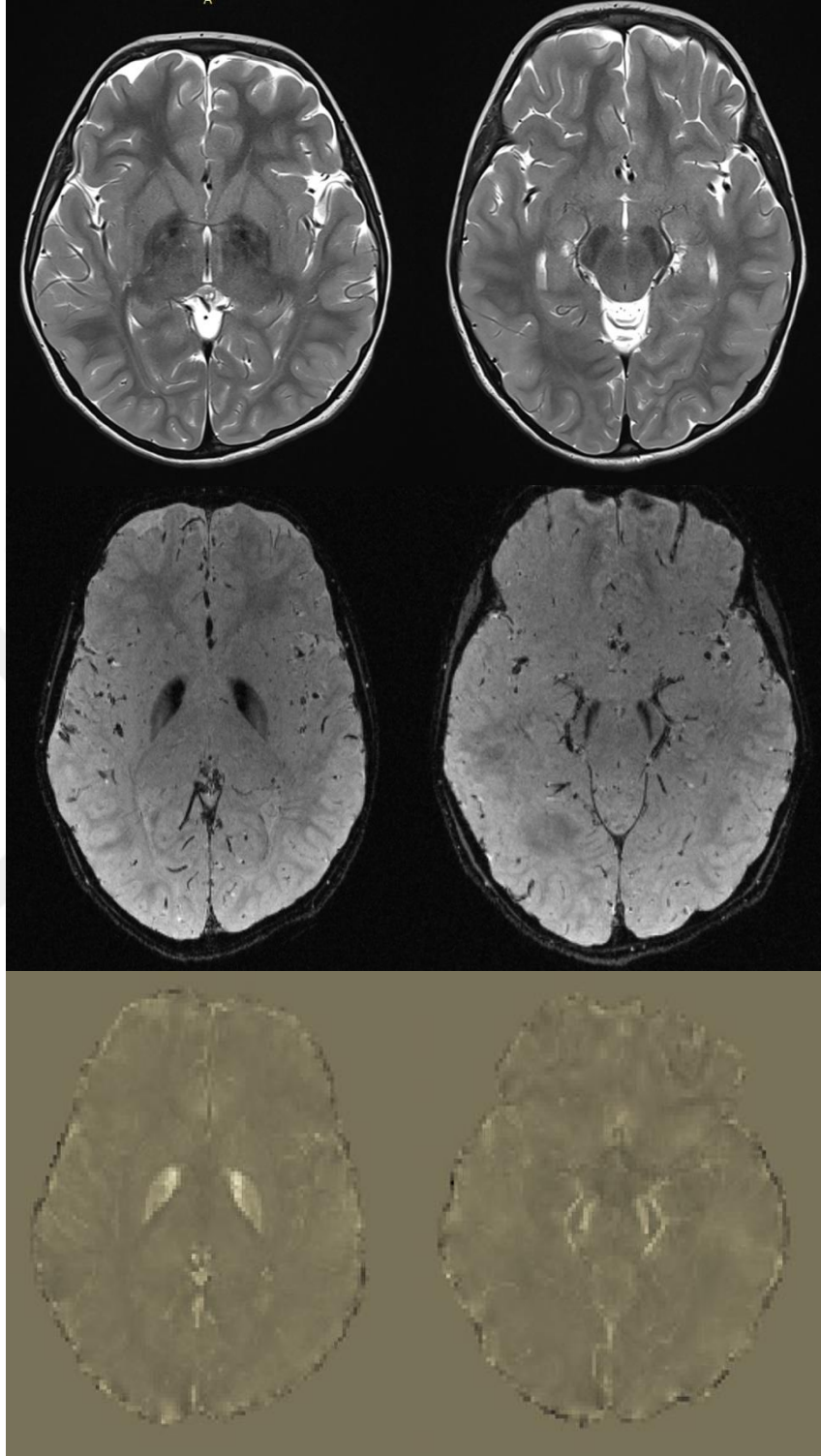
Şekil 15: Bir PKAN hastasında bazal ganglia çekirdeklerinin çizimi



Şekil 16: PKAN tanılı hastanın T2, SWI, QSM görüntülemeleri



Şekil 17: MPAN tanılı hastanın T2, SWI, QSM görüntülemeleri



Şekil 18: PLAN tanılı hastanın örnek T2, SWI, QSM görüntülemesi

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks dağılım testi kullanılmıştır.

Niceliksel verilerin değerlendirilmesi iki grup karşılaştırmalarında non-parametrik veriler Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizi nonparametrik verilerde Spearmen korelasyon kat sayısı ile yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki demir birikimi açısından nükleuslardaki sınır değerleri ROC analiziyle değerlendirilmiş, her bir bölgedeki yaş ve cinsiyet ile nükleus sınır değerine göre ölçümler lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0.05$ ile iki yönlü olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Genetik tanı ile doğrulanmış kesin 16 hasta (12 erkek, %75 ve 4 kadın, %25) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ortalama takip süresi 2.56 ± 2.13 , yaş ortalaması 22.69 ± 14.01 'dir. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 11 sağlıklı gönüllüden (6 erkek, %54.5, 5 kadın, %45.5, yaş ortalaması 29.55 ± 13.76) oluşmaktadır.

İki grup arasındaki yaş ortalaması ve cinsiyet açısından grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Toplam 41 NBIA hastası arasında 6 hastada DBS uygulanmış olması nedeniyle MRG yapılamaması, 8 hastanın eks olması, 11 hastada da QSM çalışılmasına rağmen hatalı veriler olması üzerine çalışmaya dahil edilmemiştir. Sağlıklı veri elde edilen 9 PKAN (%56.3), 3 MPAN (%18.8), 2 PLAN (%12.5), 2 KRH (%12.5) tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların %75'inde anne ve baba akrabalık öyküsü vardır. Ayrıca hastalık aile öyküsü ise %43.8 bulunmuştur.

Hasta grubunda BFM skor ortalaması 63.66 ± 38.15 saptanmıştır, başlangıç yaşı ortalaması ise 10.44 ± 8.75 olup BFMS skoru ile başlangıç yaşı ve cinsiyet arasında da korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca hastalık grupları arasında da BFMS skorlaması arasında korelasyon saptanmamıştır.

Ayrıca sağlıklı 11 kontrolde demir birikiminin yaşla ilişkisi incelenmiş ve sonuçta putamende demir birikimi yaşla korele bulunmuştur ($p=0.003$, $r=0.81$). Hasta grubunda ise putamen ($p=0.035$, $r=0.667$), substantia nigra ($p=0.044$, $r=0.544$) ve nükleus ruberde ($p=0.002$, $r=0.0778$) yaş ile demir miktarı arasında korelasyon saptanmıştır.

Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri

Sınıflama:	Hasta n=16
Yaş	22.69±14.01 / 5-56 y
Cinsiyet	
Kadın	4 (%25)
Erkek	12 (%75)
Ortalama başlangıç yaşı	11.5±10.6
Ortalama takip süresi (yıl)	2.56±2.13
Hastalık alt grupları	
PKAN	9 (%56.3)
MPAN	3 (%18.8)
PLAN	2 (%12.5)
KRH	2 (%12.5)
Başlangıç semptomu ve şikayetler	
Yürüme güçlüğü	10
Parmak ucunda yürüme	4
Sık düşmeler	6
Dengesizlik	2
Dizartri	3
Gece körlüğü	1
Servikal distoni	1
Okul başarısında azalma	1
Motor mental gerilik	1
İnce motor becerilerde kayıp	2
İstirahat tremoru	1
Strabismus	1
Aseptomatik	1
Eşlik eden semptomlar	
Nöropsikiyatrik bulgular	2
Akut psikoz	1
İmpulsivite	1
Kognitif yıkım	1
Polinöropati	2
Nöbet	1
Retinitis pigmentosa	1
Optik atrofi	1
BFMS skoru (total)	63.66±38.15
İstirahatte distoni	12 (%75)
Provokasyonla distoni	4 (%25)
Anne-baba akrabalığı	12 (%75)
Aile öyküsü	7 (%43.8)

BFMS:Burke Fahn Marsden Score, PKAN: Panthothenate Kinase Associated Neurodegeneration, MPAN: Mitochondrial Membrane Protein Associated Neurodegeneration, PLAN: Phospholipase A2 Associated Neurodegeneration, KRS:Kufor Rakeb Syndrome

4.2. QSM SONUÇLARI

4.2.1. Sağlıklı Kontrollerde QSM Sonuçları

Sağlıklı kontrollerin bazal ganglia nükleuslarında (SN, NR, CN, GP, Th, P) demir birikiminin ortalama ve standart sapma değerleri parts per million (ppm) cinsinden Tablo 4 'te gösterilmiştir. İstatistiksel analizler elde edilirken negatif QSM verileri değerlendirmeye alınmamıştır. Negatif değerlerin ortamdaki Kalsiyum gibi manyetik alanın özelliğini değiştiren ve diyamanyetik alan oluşturan diğer etmenlere bağlı olduğu düşünülmüş, algoritma yakınsamadığı için doğru verilerin elde edilmediği kanısına varılmıştır.

Tablo 9: 11 sağlıklı gönüllünün %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) $\pm$ SD

Hasta sayısı (n)	BG çekirdek	Alt sınır	Üst sınır	Ortalama	Standart sapma
11	Caudat Nükleus	0.0227	0.0607	0.0360	0.0121
11	Globus Pallidus	0.0320	0.124	0.096	0.026
11	Putamen	0.00454	0.0726	0.0342	0.0210
9	Substansia Nigra	0.0234	0.080	0.050	0.0230
7	Talamus	0.0019	0.150	0.0141	0.0045
9	Nukleus Ruber	0.0092	0.0512	0.0336	0.0135

4.2.2. Hasta grubunda QSM sonuçları

Tüm hastaların (PKAN, MPAN, PLAN, KR) QSM ile bazal ganglialarında saptanan demir ppm birimiyle Tablo 10 ‘da verilmiştir.

Tablo 10: 16 hastanın %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) $\pm$ SD

Hasta sayısı (n)	BG çekirdek	Alt sınır	Üst sınır	Ortalama	Standart sapma
15	Caudat Nükleus	0.00012	0.135	0.0372	0.0354
15	Globus Pallidus	0.0514	0.353	0.1907	0.0885
10	Putamen	0.0016	0.0680	0.0240	0.0250
14	Substansia Nigra	0.0063	0.2873	0.1172	0.092
5	Talamus	0.00440	0.0171	0.0111	0.005
13	Nukleus Ruber	0.0054	0.0992	0.0462	0.0334

Tablo 11:PKAN tanılı hastaların (n=9) %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) $\pm$ SD

Hasta sayısı (n)	BG çekirdek	Alt sınır	Üst sınır	Ortalama	Standart sapma
8	Caudat Nükleus	0.00012	0.06816	0.2067	0.0213
8	Globus Pallidus	0.11063	0.3534	0.2154	0.0876
6	Putamen	0.00211	0.0662	0.0183	0.0242
8	Substansia Nigra	0.0063	0.2873	0.1514	0.1063
3	Talamus	0.01074	0.0171	0.0141	0.00320
7	Nukleus Ruber	0.00734	0.0992	0.0564	0.0344

PKAN hastalarında kaudat nükleus ve putamende, tüm hastalarda ise putamende sağlıklı grup ile kıyaslandığında demir miktarının daha az olduğu görülmüştür (bakınız tablo 9,10 ve 11).

Tablo 12: MPAN tanılı hastaların (n=3) %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) $\pm$ SD

Hasta sayısı (n)	BG çekirdek	Alt sınır	Üst sınır	Ortalama	Standart sapma
3	Caudat Nükleus	0,0349	0,06321	0,0455	0,015445
3	Globus Pallidus	0,129	0,294667	0,22655624	0,0868197
1	Putamen	0,001565	0,001565	0,00156482	-
2	Substansia Nigra	0,092225	0,137772	0,11499865	0,032206431
2	Talamus	0,004406	0,00888	0,00664237	0,0031631
2	Nukleus Ruber	0,009053	0,017557	0,01330488	0,00601278

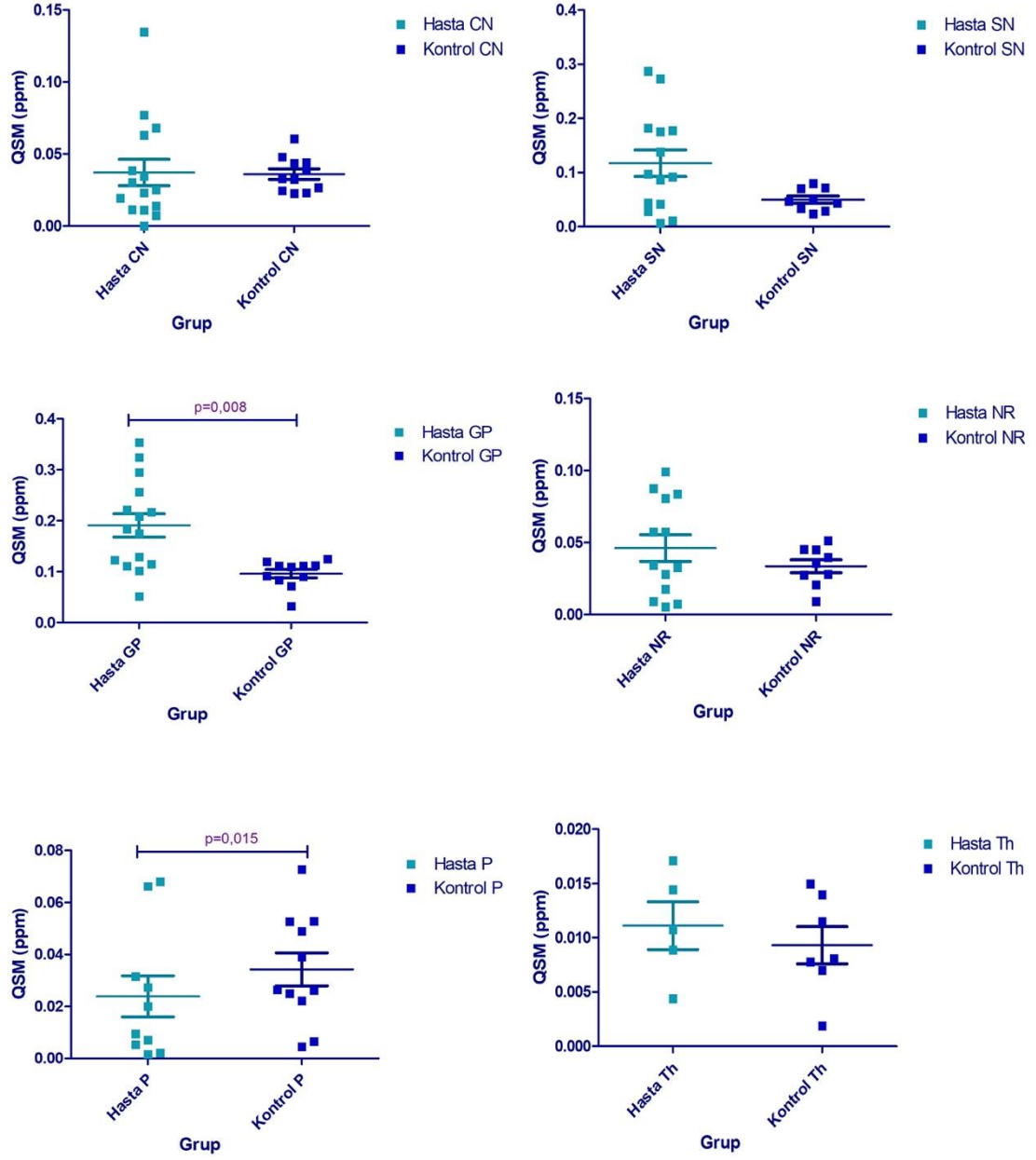
Tablo 13: PLAN tanılı hastaların (n=2) %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) $\pm$ SD

Hasta sayısı (n)	BG çekirdek	Alt sınır	Üst sınır	Ortalama	Standart sapma
2	Caudat Nükleus	0,019394	0,134804	0,07709879	0,081607128
2	Globus Pallidus	0,122911	0,183214	0,15306244	0,042640857
1	Putamen	0,027319	0,027319	0,02731901	
2	Substansia Nigra	0,041784	0,043611	0,04269764	0,001291760
0	Talamus				
2	Nukleus Ruber	0,005394	0,032710	0,01905185	0,019315268

Tablo 14: Kufor Rakeb tanılı hastaların (n=2) %95 güven aralığında ortalama QSM değerleri (ppm) $\pm$ SD

Hasta sayısı (n)	BG çekirdek	Alt sınır	Üst sınır	Ortalama	Standart sapma
2	Caudat Nükleus	0,02508	0,077023	0,0510503	0,036730606
2	Globus Pallidus	0,05138	0,10107	0,07622482	0,035134540
2	Putamen	0,031513	0,06794	0,04972583	0,025756661
2	Substansia Nigra	0,028121	0,086455	0,05728782	0,04124808
0	Talamus				
2	Nukleus Ruber	0,0575	0,083725	0,07060767	0,01855139

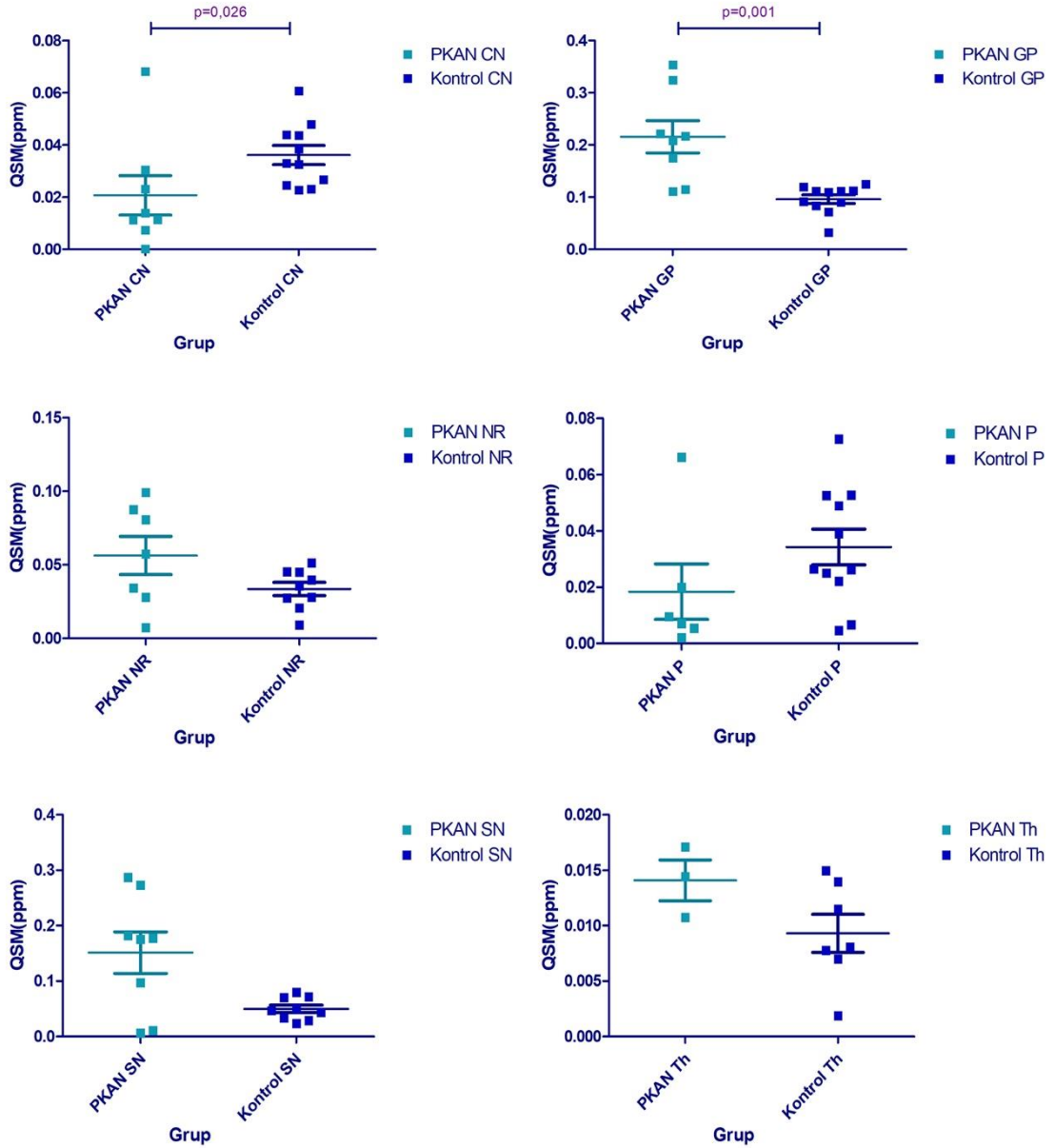
4.2.3. Sağlıklı Kontrol Grubu ile Hasta Grubu Arasında QSM ile Bazal Gangliada Demir Birikimi Sonuçlarının Karşılaştırılması



Şekil 19: QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm: parts per million, CN: kaudat nükleus, GP: globus pallidus, NR: nükleus ruber, SN: substansiya nigra, P: putamen, Th: talamus

Sağlıklı kontrollerle NBIA hasta grubu kıyaslandığında GP’de demir birikimi hastalarda sağlıklılara göre yaklaşık 2 kat yüksek bulunmuştur ($p=0.008$). Bununla birlikte sağlıklı kontrollerde hastalara göre P’de demir birikimi daha yüksek bulunmuştur ($p=0.015$).

4.2.4. Sağlıklı Kontrol Grubu ile PKAN Hastaları Arasında QSM ile Bazal Ganglia’da Demir Birikiminin Kıyaslanması:

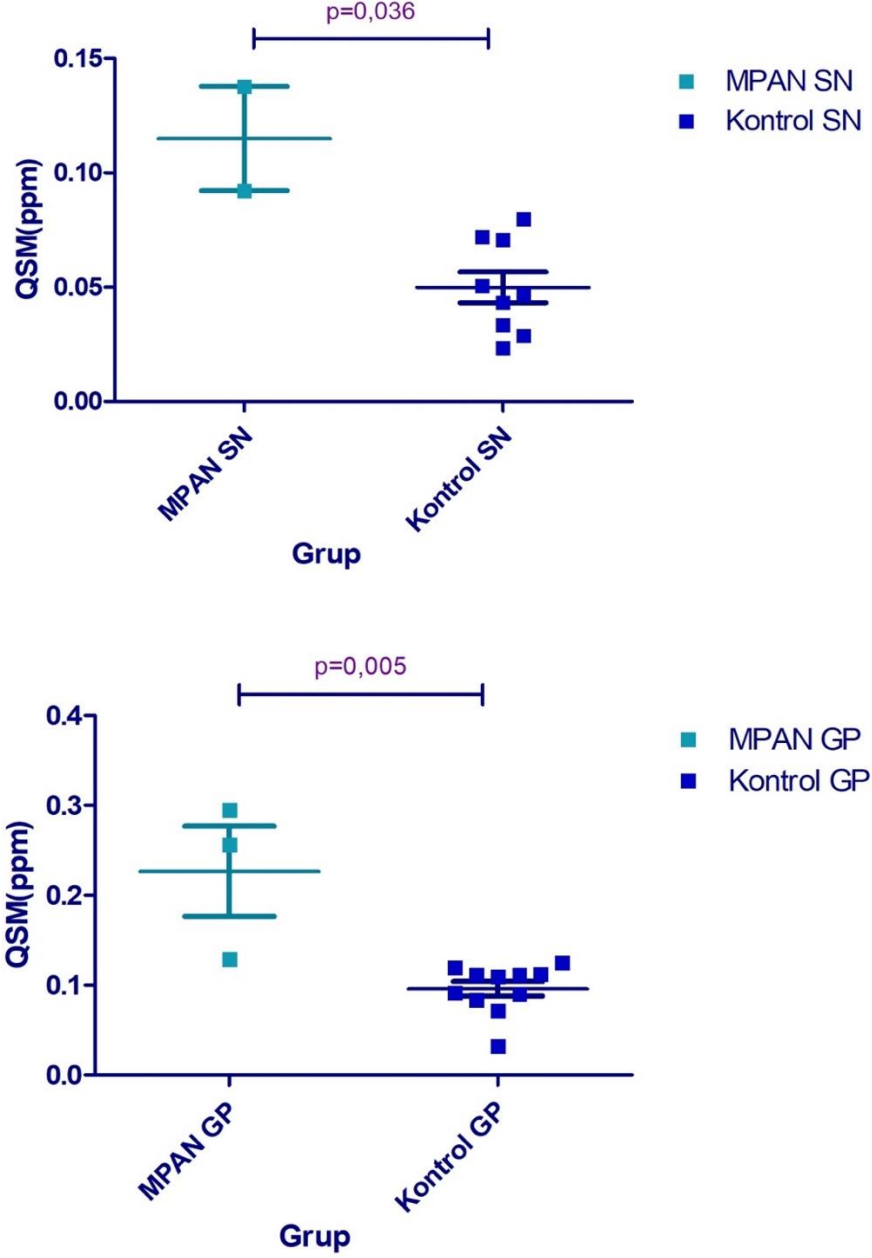


Şekil 20: PKAN: Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon, QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm: parts per million, CN: kaudat nükleus, GP: globus pallidus, NR: nükleus ruber, SN: substansiya nigra, P: putamen, Th: talamus

Sağlıklı kontrollerle PKAN tanılı hasta grubu kıyaslandığında GP’de demir birikimi hastalarda sağlıklılara göre yaklaşık 2,5 kat yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Ayrıca sağlıklı kontrollerde hastalara göre CN’de demir birikimi daha yüksek bulunmuştur ($p=0.026$). Bununla birlikte PKAN hastalarında ROC analizi kullanılarak %95 güven aralığında değeriyle GP’de elde edilen 0.1133 ppm sınır değerın üstünde demir birikimi gözlenen olgularda sağlıklılara göre hasta olma ihtimalinin 18 kat yüksek olduğu saptanmıştır (sensitivite:0.75, spesifite:0.82).



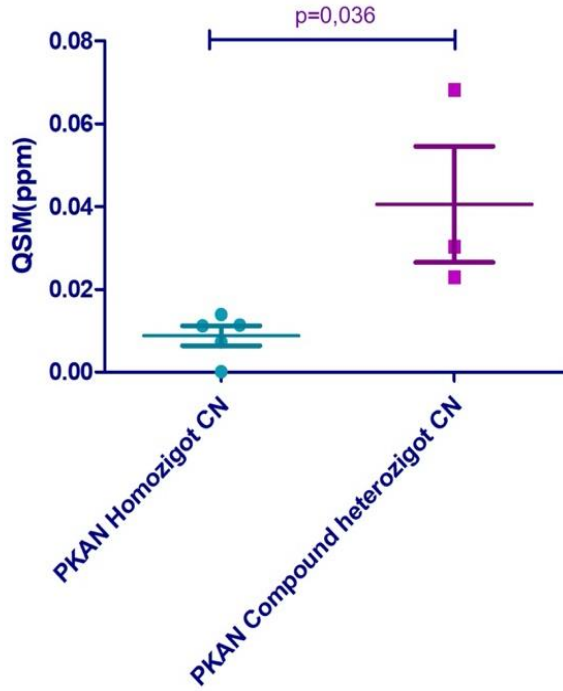
4.2.5. Sağlıklı Kontrol Grubu ile MPAN Hastaları Arasında QSM ile Bazal Ganglia'da Demir Birikiminin Kıyaslanması:



Şekil 21: MPAN: Mitokondrial membran protein ilişkili nörodejenerasyon, QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm: parts per million, GP: globus pallidus, SN: substansiya nigra,

Sağlıklı kontroller ile MPAN tanılı hasta grubu karşılaştırıldığında GP ve SN’de demir birikimi hasta grubunda sağlıklılara göre yaklaşık 2,5 kat daha yüksek bulunmuştur ($p=0.005$, $p=0.036$)

4.2.6. Homozigot PKAN Hastaları ile Bileşik Heterozigot PKAN Hastalarının QSM ile Demir Birikimi Açısından Karşılaştırılması

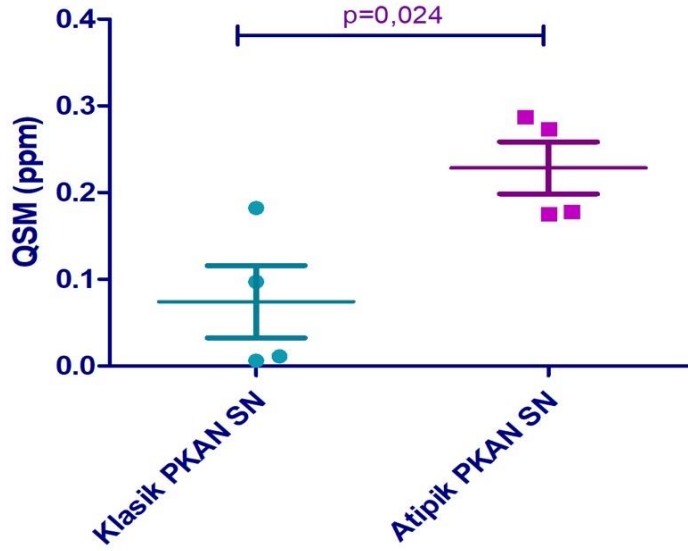


Şekil 22: PKAN: Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon, QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm: parts per million, CN: kaudat nükleus

Genetik olarak homozigot PKAN hastaları ile bileşik heterozigot PKAN hastaları kıyaslandığında sağlıklı grup ile PKAN hasta kıyaslamasına benzer şekilde CN’de bileşik heterozigot PKAN grubunda demir yaklaşık 4 kat daha fazla bulunmuştur ($p=0.036$).

PKAN hastalarında demir miktarı ile MPAN hastalarındaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

4.2.7. Klasik ve Atipik PKAN tanılı hastalarının QSM ile demir birikimi açısından karşılaştırılması



Şekil 23: PKAN: Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon, QSM: Quantitative susceptibility mapping, ppm: parts per million, SN: substansia nigra

PKAN hastaları içinde atipik (n=4) ve tipik (n=5) olanlar kendi aralarında demir birikimi açısından kıyaslandığında SN’de atipik PKAN hastalarında daha fazla demir biriktiği (yaklaşık 2,5 kat daha fazla) gözlenmiştir (p=0.024). Diğer nükleuslarda ise demir birikimi açısından istatistiksel fark görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Beyinde demir birikimi ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklar (NBIA) progresif distoni-parkinsonizm, kognitif gerileme, motor-mental gelişim geriliği, optik atrofi, retinitis pigmentosa, epilepsi gibi heterojen klinik bulgular gösteren hastalıkların ortak adıdır. Çok nadir hastalıklar grubunda nitelendirilen bu hastalıkların prevalansı 1-3/1.000.000 olarak bildirilmiştir (5). Bugüne kadar 10 farklı neden ve genetik hastalık tanımlanmış olup beyinde demir birikimi gösteren ve bilinenlerin dışında yeni mutasyon gösterilen olgular da mevcuttur (64,155,156). Çoğu OR kalıtılan bu hastalıkların tanınması akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde ayrı önem taşımaktadır. Erken yaşta başlayan ve hızlı seyir gösteren olgularda ortalama 1-3 yıl içinde ambulasyon kaybı olması yeni tedavilerin geliştirilmesini ve bu hastaların özürüllüğünün azaltılmasını önemli kılmaktadır. Bu nedenle çalışmamız hastalıkların tanınması açısından önemli bir adım olmakla birlikte yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğunu da göstermektedir. Kantitatif demir ölçümü ile hem hastalık progresi ile demir miktarı arasında hem NBIA alt grupları arasında hem de mutasyon tipleri arasında fark olup olmadığı anlaşılabilecek ve de ileride gerçekleşecek tedavilerin öncesi ve sonrasında etkinliğin ölçülebilirliği açısından önemli bir adım olacaktır.

Çalışmamızda Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğine başvurmuş ve takip edilmekte olan distoni kliniği gösteren, kranyal MR görüntülemeleri demir birikimine işaret eden ve genetik olarak NBIA olduğu kanıtlanmış hastalar seçilmiştir. Hastaların distoni özürüllük değerlendirmeleri Burke Fahn Marsden distoni skorlaması (BFMS) ile yapılmış ve 3 Tesla kranyal MR görüntüleri (T1 ve T2 kesitleri, gradient eko, SWI, MR spektroskopisi ve MR traktografi) elde edilmiştir. Bu görüntülemeler doğrultusunda ilgilenilen bölgeler (ROI) GP, SN, P, Tha, NR olarak belirlenmiş, her hasta için uygun ROI çizimleri yapılmış bazal gangliyon nükleusları QSM ile değerlendirilmiştir. Temel amaçlar günümüzde demir birikimini göstermenin en hassas yöntemi olan QSM ile hastaların demir miktarı ölçümlerinin yapılması, hastalık alt gruplarında demir birikiminin karşılaştırılması, demir miktarı ile klinik ağırlığın derecesi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması, PKAN hastalarında hem genetik farklılıklar hem de

klirik farklılık göz önünde bulundurularak demir birikimi açısından karşılaştırma yapılması olmuştur.

Demir DNA sentezi, mitokondriyal solunum, hücre içi sinyal iletimi gibi önemli olaylarda rol oynar (9,10,12). Alzheimer ve Parkinson hastalığı, MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda, NBIA alt gruplarında olduğu gibi bazal gangliada değişken oranlarda demir birikir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar demir birikiminin oksidatif strese bağlı olarak kofaktör görevi gördüğü birçok mitokondriyal olayın aksamasına sekonder olarak biriktiğini düşündürmektedir (8,35,50).

Bugüne kadar demirin beyin ve diğer dokularda birikimini gösteren yöntemler (transvers relaksasyon zamanından yararlanılarak elde edilen ölçümler; R2, R2*) QSM kadar duyarlı bulunmamıştır (157-160). Transvers relaksasyon zamanı ile demir ölçümünün heterojen dokularda su miktarı, suyun difüzyon özellikleri ve dokudaki heterojeniteden etkilendiği bilinmektedir (131,132).

2015 yılında Barbosa ve arkadaşları 20 İdyopatik Parkinson tanılı hasta ve 30 sağlıklı kontrol olarak bazal gangliyonlarda demir ölçümünü R2, R2* ve QSM ile değerlendiren ve bu ölçümlerin kıyaslandığı bir çalışma yapmıştır (161). Bu çalışmada QSM ile sağlıklı kontrollerde SN'de demir ortalama 114 ppb (parts per billion), hasta popülasyonda ise 150.9 ppb olarak ölçülmüş ve hasta popülasyonda istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. SN pars kompaktada ise sağlıklı kontrollerde ortalama 140.1 ppm, hasta popülasyonda 184.7 ppm bulunmuş en anlamlı farklılık SN pars kompaktada gözlenmiştir. Bununla birlikte QSM'in demir birikimini gösterme açısından daha duyarlı olduğunu göstermiştir (128,153,161). 2016 yılında Langkammer ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 66 İdyopatik Parkinson hastası (54 tremor dominant, 11 postural instabilite baskın, 1 tremor ve postural instabilite birlikte) ve 58 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş, 3T MR görüntüleri alınmış, bazal gangliada demir ölçümü için R2, R2* ve QSM yöntemleri kullanılmıştır. QSM ile SN dışında NR, Th ve GP'de de etkilenme saptanmış, QSM'nin hastalığın patolojisi ile ilişkili dokusal değişiklikleri göstermede daha hassas bir yöntem olduğu gösterilmiştir (160). Ayrıca hastalık süresi, klinik seyir ile QSM ve R2* değerleri kıyaslandığında klinik değişkenlik nedeniyle korelasyon elde edilememesine rağmen uzun hastalık süresi ve tedavi ile izlenen hastalarda QSM'in tedavi sonrasında demir miktarındaki değişikliği göstermede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

2013 yılında Langkammer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 26 klinik izole sendrom (KİS) ve 42 RRMS tanılı hasta ile 23 sağlıklı kontrol alınarak 3T MR görüntüleri alınmış ve QSM kesitleri elde edilmiştir (162). Bu QSM görüntülerinden demir ölçümleri yapılmış ve $R2^*$ relaksasyon oranları ile kıyaslanmıştır. Yapılan çalışmada KİS hastalarında derin gri madde çekirdeklerinde demir birikimi QSM ile gösterilebilmişken $R2^*$ ile gösterilememiştir. QSM ile kontrol grubunda globus pallidusta 0.163 ± 0.031 ppm, KİS hastalarında ortalama 0.174 ± 0.030 ppm, MS hastalarında ise 0.179 ± 0.019 ppm saptanmıştır. Globus pallidusta $R2^*$ haritalama ile ise kontrol grubunda 37.4 ± 4.1 sec-1, KİS hastalarında 37.1 ± 3.9 sec-1, MS hastalarında ise 38.3 ± 42.8 sec-1 saptanmıştır. Bu durum QSM’de manyetik alana maruz kalan dokunun direk olarak manyetik özelliklerinin yansıtılması ile ilişkilidir. Demir birikimi ortamda paramanyetik özelliği arttırırken, ortamda en güçlü diyamanyetik özellik gösteren myelinin kaybı paramanyetik özelliği kuvvetlendirir. $R2^*$ haritalamada ise demir birikimi ile demiyelinizasyon birbirine zıt etki göstererek $R2^*$ ’nin sensitivitesini azaltır. Bu da KİS hastalarında erken dönemde de gösterilebilien demiyelinizasyon ve demir birikimini göstermede QSM’nin en duyarlı yöntem olduğunu göstermiştir (147).

2017 yılında Kim ve arkadaşları tarafından 19 Alzheimer, 19 hafif kognitif bozukluk (MCI) ve 19 sağlıklı kontrol alınarak yapılan 3T MRG ile yapılan çalışmada tau patolojisinin en sık görüldüğü amigdala, globus pallidus, hippocampus, preküneus, pulvinar çekirdek, putamen ve talamus QSM ve volümetrik ölçümler yapılarak değerlendirilmiştir (163). QSM ile AH hastalarında sağlıklı kontrollere göre hippocampus, amigdala, preküneus ve talamusta belirgin demir birikimi gösterilmiştir. Ayrıca MCI hastalarında da sağlıklı kontrollerden farklı değerler elde edilmiştir. Bu da AH patolojisinde demir birikiminin olduğunu ve demir homeostazının bozulduğunu göstermektedir. MCI hastalarında da neokorteks, allokorteks, anterior singulat korteks ve posterior singulat kortekste QSM değişiklikleri saptanmış, bu erken dönemde nörodejenerasyon ve volüm kaybı olmaksızın patolojinin başladığını göstermiştir (163).

Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalar QSM’nin demir ölçümünde en duyarlı yöntem olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda NBIA grubu hastalıklarda da QSM ile sağlıklı kontrollerin ve hastaların bazal gangliyonlarda demir birikiminin kıyaslandığı, tedavi öncesi ve sonrası demir birikiminin değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır.

İlk kez 2014 yılında Dusek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma PKAN hastalarının genetik özellikleri ile demir miktarında ilişki varlığını gösteren önemli bir çalışmadır (164). 11 *PANK2* heterozigot ve asemptomatik taşıyıcı ve 2 *PANK2* homozigot hasta ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 13 sağlıklı kontrol alınarak 7T MR görüntüleri elde edilmiştir. QSM ile GP, SN, NR, Th, P ve İC bölgelerinde demir ölçülerek yapılan karşılaştırmada heterozigot taşıyıcılarda demir birikmediği ancak hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla GP, SN ve İC’de 3 kat fazla demir olduğu gösterilmiştir (164). Homozigot 2 hastada GP’de demir miktarı 465 ve 605 ppb iken sağlıklı kontrollerde ortalama değer 173 ± 45 ppb saptanmıştır. SN’de 2 hastada 593 ve 628 ppb olan demir değeri sağlıklı kontrollerde ortalama 153 ± 46 ppb bulunmuştur. İnternal kapsülde de sağlıklı kontrollere göre 5 kat daha fazla demir birikimi PKAN hastalarında gösterilmiştir. Buna karşın heterozigot taşıyıcılar ve sağlıklı kontroller kıyaslandığında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu da tek bir mutant *PANK2*’nin enzimatik yolağı etkilemediğini ve mitokondriyal strese sebep olmadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda PKAN tanılı 9 hastanın GP’de ortalama demir ölçümü 0.2154 ppm, SN’de ise 0.1514 ppm sağlıklılarda ise GP’de 0.096 ppm, SN’de 0.050 ppm bulunmuştur. Literatürde elde edilen değerler bizim elde ettiğimiz sonuçların 2 katından fazladır. Bu durum yapılan diğer çalışmada 7T MRG kullanılması ve demirin daha iyi gösterilmiş olmasıyla açıklanabilir.

2018 yılında Ishiyama ve arkadaşlarının yayınladığı nörogelişimsel gerilik ile başvuran 2 SENDA/BPAN hastasında yapılan 3T MRG’de GP ve SN’de ödemli görünüm izlenmiş, ancak demir birikimine işaret eden bir bulguya rastlanmamıştır. Buna karşın QSM ile yapılan ölçümlerde GP’de 430 ppb ve 381 ppb, SN’de ise 540 ppb ve 425 ppb bulunmuştur. Sonuçlar Darki ve arkadaşlarının 2-10 yaş aralığında 15 sağlıklı çocukta 3T MRG ile QSM analiz sonuçlarıyla kıyaslanmış ve hasta popülasyonda demir birikimini desteklemiştir (165,166). Bu klinik özelliklerin olduğu ancak MR bulgularının silik olduğu ya da demir birikiminin normal MR kesitleriyle gösterilemediği olgularda QSM’nin tanıyı destekleyici önemli ipuçları sağladığını düşündürmektedir.

2019 yılında Takuyama ve arkadaşları tarafından yapılan monozigotik ikiz BPAN hastasının (6 yaş) 27 ay arayla 3 sağlıklı kontrolle kıyaslandığı çalışmada ilk QSM verilerinde hastalarda GP’de demir 0.19 ppm ölçülmüşken sağlıklı kontrollerde 0.10,

0.10 ve 0.09 ppm saptanmıştır. Yine SN'de hasta grubunda 0.29 ppm iken sağlıklılarda 0.10, 0.08, 0.11 ppm bulunmuştur. 27 ay sonra yapılan 3T MRG'de bu bölgelerin T2 kesitlerde daha hipointens olduğu gözlenmiş ve tekrar QSM verileri elde edilmiştir. Sonuçta hastalarda GP'de demir 0.25 ppm, SN'de ise 0.33 ppm ölçülmüş ve arttığı gösterilmiştir (167). Bu nörodejenerasyonun yaşla birlikte arttığını buna ikincil demir birikiminin de arttığını göstermektedir.

2014 yılında Ulrike ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada deferipron çalışmasına dahil edilen tek MPAN hastasında, tedavi öncesi ve sonrası QSM ile R2 ve R2* demir ölçümleri yapılmış ve karşılaştırılmıştır (168). 13 yaşında MPAN tanılı hastaya günde 4 kez 10 mg/kg oral deferipron tedavisi verilmiş, 8, 16 ve 24 aylarda 3T MRG tekrarlanmış ve 10 aylık tedavinin sonunda ilaç dozu 30 mg/kg'a çıkarılmıştır. İlk yapılan QSM'de GP'de demir 0.45 ± 0.14 ppm, SN'de 0.5 ± 0.14 ppm saptanmıştır. Tedavi altında SN'de demir miktarı R2* ve QSM ile belirgin azalmıştır ($p=0.008$, $p=0.012$). Buna karşın GP'de R2, R2* ve QSM verilerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Klinik olarak da anlamlı iyileşme gözlenmemiştir. Bu sonuç daha önce Zorzi ve arkadaşlarının yaptığı, PKAN tanılı hastaların 6 ay deferipron tedavisi sonrası R2 ve R2* ölçümleriyle değerlendirildiği ve demirin azaldığının gösterildiği çalışmadan farklıdır (169). Bu çalışma MPAN hastalarında yeni tedavi yöntemlerine gerek olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda 3 MPAN hastasında QSM ile saptanan ortalama demir miktarı GP'de 0.2265 ppm, SN'de 0.115 ppm'dir. Ancak bu hastalara deferipron tedavisi verilmediği için tedavi sonrası ölçümler bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda 9 PKAN, 3 MPAN, 2 PLAN ve 2 Kufor Rakeb tanılı hasta ile 11 sağlıklı kontrolün 3T MR görüntülerinden QSM verileri elde edilmiştir. İncelenen GP, SN, CN, P, Th ve NR'den globus pallidusta (ortalama: 0.1907 ppm) sağlıklı kontrollere (ortalama: 0.096 ppm) göre demir miktarı yaklaşık 2 kat yüksek bulunmuştur. Bu sonuç literatürdeki verilerle uyumludur.

Hastalık alt grupları tek tek değerlendirildiğinde PKAN hastalarında globus pallidusta ortalama demir miktarı 0.2154 ppm ölçülmüş, sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 2,5 kat yüksek izlenmiştir. MPAN hastalarında ise globus pallidus (ortalama: 0.2266 ppm) ve substantia nigra (ortalama: 0.115 ppm) sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında demir birikimi 2,5 kat yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

PKAN tanılı 9 hastadan 3 bileşik heterozigot ve 6 homozigot PANK2 mutasyonlu hasta kendi içinde demir birikimi açısından karşılaştırılmış ve kaudat nükleusta homozigot grupta diğer gruba oranla 4 kat yüksek demir değerleri elde edilmiştir. PKAN hastalarında kaudat nükleus ve putamende, tüm hastalarda ise putamende sağlıklı grup ile kıyaslandığında demir miktarının daha az olması varılan bir diğer sonuçtur. Bu durum hasta popülasyonunda kaudat nükleus ve putamende demir birikiminin olmaması, bileşik heterozigot hastaların homozigot PKAN hastalarına göre daha yavaş seyretmesi de göz önünde bulundurularak sağlıklı kontrollerle daha yakın sonuçlar elde edilmesini açıklayabilir.

Ayrıca sağlıklı 11 kontrolde demir birikiminin yaşla ilişkisi incelenmiş ve sonuçta putamende demir birikimi yaşla korele bulunmuştur ($p=0.003$, $r=0.81$). Hasta grubunda ise putamen ($p=0.035$, $r=0.667$), substansia nigra ($p=0.044$, $r=0.544$) ve nükleus ruberde ($p=0.002$, $r=0.0778$) yaş ile demir miktarı arasında korelasyon saptanmıştır. Bu durum nükleus ruber ve substansia nigranın da patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir.

Klasik ($n=5$) ve atipik ($n=4$) PKAN hastalarında demir birikimi açısından farklılık olup olmadığı incelendiğinde ise atipik klinik özellik gösteren grupta SN'de demir birikimi klasik hasta grubuna göre yaklaşık 2,5 kat yüksek bulunmuştur ($p=0.024$). Bu durum atipik PKAN hastalarında distoninin yerine parkinsonizm bulgularının daha sık görülmesini açıklar nitelikte olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 4 farklı NBIA alt tipini içermesine rağmen MPAN PLAN ve KR hastalarının sayıca az olması istatistiksel anlamlılığı da azaltan önemli bir sebeptir. Bununla birlikte bazal gangliyonlarda demir birikimin yanında ortamın manyetik özelliklerini etkileyebilecek başlıca kalsiyum gibi elementler demir değerlerinin ölçümünü etkilemiştir. Elde edilen negatif değerler ise çalışılan nükleusun heterojen yapıda olduğunu, kalsifikasyon alanları içerdiğini düşündürmüştür. Bu nedenle bu veriler istatistiksel analiz yapılırken değerlendirmeye alınamamıştır. QSM bugüne kadar demir birikimini gösteren en hassas yöntem olarak kabul edilmesine rağmen dokudaki demirin özelliğini ve hangi formda olduğunu, ya da dokunun mikro yapısını gösterme konusunda yetersizdir. Ayrıca ortamdaki kalsiyum, manganez, bakır gibi elementlerin yanında miyelin ve su miktarı da manyetik alan duyarlılığını etkileyerek demir ölçümünü gölgelemektedir.

Çalışmamız literatürde farklı NBIA alt tipleri ile yapılan tek çalışmadır. Genetik olarak desteklenen çalışma literatürdeki en fazla NBIA hasta ile yapılan çalışma özelliğini taşımaktadır. QSM'nin demir birikiminin gösterilmesinde şu ana kadar kullanılan en hassas yöntem olduğunu 2 Kufor Rakeb hastasında bazal gangliyon çekirdeklerinde çeşitli oranlarda demir biriktiğini göstererek desteklemektedir.

Bu çalışmanın ana sonuçlarından bir tanesi globus pallidusta demir birikiminin çalışılan tüm NBIA grubu hastalarda (PKAN, MPAN, PLAN, KRH) diğer nükleuslardan daha belirgin olduğunun gösterilmesidir. Halen demir birikiminin bu hastalıklarda esas patoloji mi olduğu yoksa oksidatif sürece ikincil olarak demir birikiminin bir sonuç mu olduğu aydınlatılabilmiş olmasa da globus pallidusta demir birikiminin kliniği belirleyici olduğu düşünülmektedir. Varılan bir diğer sonuç ise hastalarda distoniye bağlı özürllülüğünün beyinde biriken demir miktarı ile doğrudan bir ilişkisinin olmadığıın gösterilmesidir. Bu durum beyinde demir miktarını azaltmayı hedefleyen şelatörlerin başarılarının kısıtlı olmasını da açıklar niteliktedir. Bir diğer sonuç ise hastalık başlangıç yaşı ve cinsiyet gibi değişkenlerin hastaların özürllülüğü ile ilişkisinin bulunmamasıdır. Bu da hastalıkların klinik olarak heterojen özellik gösterdiğini, kadın ve erkek cinsiyetini eşit olarak etkilediğini desteklemektedir. PKAN hastalarında substansia nigra demir birikimi nadiren ve geç dönemde gözlenebilen bir MRG bulgusudur.

5.3. ÇIKARIMLAR

Çalışmamızın sonucunda NBIA hastalarında sağlıklı kontrollere göre globus pallidusta demir miktarının arttığı saptanmıştır. Hastalık alt gruplarında bakıldığında ise MPAN'da SN'de de demir artışı gösterilmiştir. Çalışmamızda demir miktarının klinikle, başlangıç yaşıyla, cinsiyetle ve distoni özürllülük skorlaması arasında ilişki bulunamasa da elde edilen veriler, tanı ve tedavi yönetiminde QSM'nin diğer demir ölçüm yöntemlerinden üstün olduğunu göstermiştir. Erken yaşta fonksiyon kaybına sebep olan distoni-parkinsonizm bulguları, ambulasyon kaybı gibi hastanın yaşam kalitesini ciddi anlamda etkileyen durumlar göz önünde bulunduğunda erken tanının önemli olduğu görülmekte ve yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda QSM'nin tanı, tedavi izlem ve başarısının değerlendirilmesinde en önemli yol gösterici yöntem olacağına inanç her geçen gün artmaktadır.

Tüm bu veriler henüz geliştirilmekte olan, patolojik yolaklardaki sorumlu enzim/protein eksikliğini gidermeye yönelik çalışmaların ardından uygulanacak tedavilere temel veri sağlayacaktır. Tedavi sonrası bu ölçümler tekrarlanmalı ve böylece tedavi etkinliğinin ölçümünde vazgeçilmez unsurlardan biri olan kantitatif verileri yeniden sunmalıdır.



6. KAYNAKLAR

1. Hayflick SJ. Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation: From Genes to Pathogenesis. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2006.
2. Kruer MC, Boddaert N, Schneider A, Houlden H, Bhatia KP, Gregory A, et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Neuroradiol*. 2012;33(3):407–14.
3. Meyer E, Kurian MA, Hayflick SJ. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Genetic Diversity and Pathophysiological Mechanisms. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2015;16(1):257–79.
4. Amaral LLF, Gaddikeri S, Chapman PR, Roy R, Gaddikeri RS, Marussi VH, et al. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Clinoradiological Approach to Diagnosis. *J Neuroimaging*. 2015;25(4):539–51.
5. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation [Internet]. 1st ed. Vol. 147, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2018. 293–305 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1>
6. Nardo N, Cavallera V, Chiapparini L, Zorzi G. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Chorea Causes Manag*. 2014;8(4):171–98.
7. Vroegindeweij LHP, Boon AJW, Wilson JHP, Langendonk JG. Aceruloplasminemia: neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) associated with parkinsonism. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(2):375–6.
8. Carocci A, Catalano A, Sinicropi MS, Genchi G. Oxidative stress and neurodegeneration: the involvement of iron. *BioMetals* [Internet]. 2018;31(5):715–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0126-2>
9. Zecca L, Youdim MBH, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004.
10. Andrews NC. Iron homeostasis: Insights from genetics and animal models. *Nat Rev Genet*. 2000;1(3):208–17.
11. Andrews NC. Forging a field: The golden age of iron biology. *Blood*. 2008;
12. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *New England Journal of Medicine*. 1999.
13. Berg D, Youdim MBH. Role of iron in neurodegenerative disorders. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;17(1):5–17.
14. Núñez MT, Urrutia P, Mena N, Aguirre P, Tapia V, Salazar J. Iron toxicity in neurodegeneration. *BioMetals*. 2012;
15. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2004;

16. Bishop GM, Robinson SR, Liu Q, Perry G, Atwood CS, Smith MA. Iron: A pathological mediator of Alzheimer disease? *Developmental Neuroscience*. 2002.
17. Kwiatek-Majkusiak J, Dickson DW, Tacik P, Aoki N, Tomasiuk R, Kozirowski D, et al. Relationships between typical histopathological hallmarks and the ferritin in the hippocampus from patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2015;
18. Eriksen JL, Dawson TM, Dickson DW, Petrucelli L. Caught in the act: α -synuclein is the culprit in Parkinson's disease. *Neuron*. 2003.
19. Lee VMY, Trojanowski JQ. Mechanisms of Parkinson's Disease Linked to Pathological α -Synuclein: New Targets for Drug Discovery. *Neuron*. 2006.
20. Anzai Y, Gatenby C, Friend S, Maravilla KR, Hu SC, Cain KC, et al. Brain iron concentrations in regions of interest and relation with serum iron levels in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2017;
21. Winklhofer KF, Haass C. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2010.
22. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological Research*. 2017.
23. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011.
24. Méndez-Álvarez E, Soto-Otero R, Hermida-Ameijeiras Á, López-Martín ME, Labandeira-García JL. Effect of iron and manganese on hydroxyl radical production by 6-hydroxydopamine: Mediation of antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 2001;
25. Maharaj DS, Maharaj H, Daya S, Glass BD. Melatonin and 6-hydroxymelatonin protect against iron-induced neurotoxicity. *J Neurochem*. 2006;
26. Charcot JM. Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz des Hop*. 1868;
27. Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. *Brain Pathology*. 1999.
28. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):137–45.
29. Lassmann H, Van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: Pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology*. 2012.
30. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;
31. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: The relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;
32. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015.
33. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Höftberger R, Bagnato F, Grabner G, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain*. 2016;

34. Fischer MT, Sharma R, Lim JL, Haider L, Frischer JM, Drexhage J, et al. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain*. 2012;
35. Hametner S, Wimmer I, Haider L, Pfeifenbring S, Brück W, Lassmann H. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2013;74(6):848–61.
36. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2006.
37. Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*. 2008.
38. Olsen MK, Roberds SL, Ellerbrock BR, Fleck TJ, McKinley DK, Gurney ME. Disease mechanisms revealed by transcription profiling in SOD1-G93A transgenic mouse spinal cord. *Ann Neurol*. 2001;
39. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*. 2007.
40. Pavese N, Gerhard A, Tai YF, Ho AK, Turkheimer F, Barker RA, et al. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: A clinical and PET study. *Neurology*. 2006;
41. Simmons DA, Casale M, Alcon B, Pham N, Narayan N, Lynch G. Ferritin accumulation in dystrophic microglia is an early event in the development of Huntington's Disease. *Glia*. 2007;
42. Muller M, Leavitt BR. Iron dysregulation in Huntington's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2014.
43. Woimant F, Trocello JM. Disorders of heavy metals [Internet]. 1st ed. Vol. 120, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. 851–864 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00057-7>
44. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912;
45. Trocello JM, Guichard JP, Leyendecker A, Pernon M, Chaine P, El Balkhi S, et al. Corpus callosum abnormalities in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;
46. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010.
47. Mikol J, Vital C, Wassef M, Chappuis P, Poupon J, Lecharpentier M, et al. Extensive cortico-subcortical lesions in Wilson's disease: Clinico-pathological study of two cases. *Acta Neuropathol*. 2005;
48. Clayton PT. Inherited disorders of transition metal metabolism: an update. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017.
49. Li L, Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018.
50. Mezzaroba L, Alfieri DF, Colado Simão AN, Vissoci Reiche EM. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology* [Internet]. 2019;74(March):230–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.07.007>
51. Anagianni S, Tuschl K. Genetic Disorders of Manganese Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(6).

52. Di Fonzo A, Franco G, Barone P, Erro R. Parkinsonism in diseases predominantly presenting with dystonia [Internet]. Vol. 149, International Review of Neurobiology. Elsevier Ltd; 2019. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.007>
53. Peres T V., Schettinger MRC, Chen P, Carvalho F, Avila DS, Bowman AB, et al. "Manganese-induced neurotoxicity: A review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies." BMC Pharmacology and Toxicology. 2016.
54. Quadri M, Kamate M, Sharma S, Olgiati S, Graafland J, Breedveld GJ, et al. Manganese transport disorder: Novel SLC30A10 mutations and early phenotypes. *Mov Disord.* 2015;
55. Tuschl K, Meyer E, Valdivia LE, Zhao N, Dadswell C, Abdul-Sada A, et al. Mutations in SLC39A14 disrupt manganese homeostasis and cause childhood-onset parkinsonism-dystonia. *Nat Commun.* 2016;
56. Boycott KM, Beaulieu CL, Kernohan KD, Gebril OH, Mhanni A, Chudley AE, et al. Autosomal-Recessive Intellectual Disability with Cerebellar Atrophy Syndrome Caused by Mutation of the Manganese and Zinc Transporter Gene SLC39A8. *Am J Hum Genet.* 2015;
57. Li SJ, Jiang L, Fu X, Huang S, Huang YN, Li XR, et al. Pallidal index as biomarker of manganese brain accumulation and associated with manganese levels in blood: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;
58. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet.* 2001;
59. Hayflick SJ. Unraveling the Hallervorden-Spatz syndrome: Pantothenate kinase-associated neurodegeneration is the name . . . *Curr Opin Pediatr.* 2003;15(6):572–7.
60. Morgan N V., Westaway SK, Morton JEV, Gregory A, Gissen P, Sonek S, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A 2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet.* 2006;
61. Hartig MB, Iuso A, Haack T, Kmiec T, Jurkiewicz E, Heim K, et al. Absence of an orphan mitochondrial protein, C19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet.* 2011;
62. Haack TB, Hogarth P, Kruer MC, Gregory A, Wieland T, Schwarzmayer T, et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. *Am J Hum Genet.* 2012;
63. Di Meo I, Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2018;22(2):272–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.008>
64. Tello C, Darling A, Lupo V, Pérez-Dueñas B, Espinós C. On the complexity of clinical and molecular bases of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Clin Genet.* 2018;93(4):731–40.
65. Darling A, Aguilera-Albesa S, Tello CA, Serrano M, Tomás M, Camino-León R, et al. PLA2G6-associated neurodegeneration: New insights into brain abnormalities and disease progression. *Park Relat Disord.* 2019;
66. Guo Y, Tang B, Guo J. PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN): Review of Clinical Phenotypes and Genotypes. *Front Neurol.* 2018;

67. Stige KE, Gjerde IO, Houge G, Knappskog PM, Tzoulis C. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a case report and review of the literature. *Clin Case Reports*. 2018;6(2):353–62.
68. Haack TB, Hogarth P, Gregory A, Prokisch H, Hayflick SJ. BPAN. The Only X-Linked Dominant NBIA Disorder [Internet]. 1st ed. Vol. 110, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2013. 85–90 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-410502-7.00005-3>
69. Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New NBIA subtype: Genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology*. 2013;80(3):268–75.
70. Aoun M, Tiranti V. Mitochondria: A crossroads for lipid metabolism defect in neurodegeneration with brain iron accumulation diseases. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2015.
71. Levi S, Finazzi D. Neurodegeneration with brain iron accumulation: Update on pathogenic mechanisms. *Front Pharmacol*. 2014;5 MAY(May):1–20.
72. Rattay TW, Lindig T, Baets J, Smets K, Deconinck T, Söhn AS, et al. FAHN/SPG35: A narrow phenotypic spectrum across disease classifications. *Brain*. 2019;142(6):1561–72.
73. Williams DR, Hadeed A, Najim al-Din AS, Wreikat AL, Lees AJ. Kufor Rakeb disease: Autosomal recessive, levodopa-responsive Parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord*. 2005;20(10):1264–71.
74. Kruer MC, Paudel R, Wagoner W, Sanford L, Kara E, Gregory A, et al. Analysis of ATP13A2 in large neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) and dystonia-parkinsonism cohorts. *Neurosci Lett*. 2012;
75. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, El Gammal T. Hallervorden-spatz syndrome: Clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol*. 1988;24(5):692–4.
76. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *J Mov Disord*. 2015;8(1):1–13.
77. Kurian MA, Hayflick SJ, Kingdom U, Ormond G, Hospital S, Kingdom U, et al. HHS Public Access. 2018;1–20.
78. Egan RA, Weleber RG, Hogarth P, Gregory A, Coryell J, Westaway SK, et al. Neuro-ophthalmologic and electroretinographic findings in pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome). *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):267.e1-267.e9.
79. Benke T, Butterworth B. Palilalia and repetitive speech: Two case studies. *Brain Lang*. 2001;
80. Scarano V, Pellicchia MT, Filla A, Barone P. Hallervorden-Spatz syndrome resembling a typical Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2002;
81. Pellicchia MT, Valente EM, Cif L, Salvi S, Albanese A, Scarano V, et al. The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology*. 2005;
82. Guimarães J, Santos JV. Generalized freezing in Hallervorden-Spatz syndrome: Case report. *Eur J Neurol*. 1999;

83. Yamashita S, Maeda Y, Ohmori H, Uchida Y, Hirano T, Yonemura K, et al. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration initially presenting as postural tremor alone in a Japanese family with homozygous N245S substitutions in the pantothenate kinase gene. *J Neurol Sci.* 2004;
84. Freeman K, Gregory A, Turner A, Blasco P, Hogarth P, Hayflick S. Intellectual and adaptive behaviour functioning in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *J Intellect Disabil Res.* 2007;
85. Hartig MB, Hörtnagel K, Garavaglia B, Zorzi G, Kmiec T, Klopstock T, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann Neurol.* 2006;
86. Jalilzadeh SZ, Asgari M. Acoustical analysis of active noise control (ANC) system in a general room-based data center. *21st Int Congr Sound Vib 2014, ICSV 2014.* 2014;5:4248–55.
87. Timmermann L, Pauls ÅKAM, Wieland ÅK, Jech R, Kurlermann G, Sharma N, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation : outcome of bilateral pallidal stimulation. 2010;
88. Castelnau P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, et al. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol.* 2005;
89. Mahoney R, Selway R, Lin JP. Cognitive functioning in children with pantothenate-kinase-associated neurodegeneration undergoing deep brain stimulation. *Dev Med Child Neurol.* 2011;
90. Abbruzzese G, Cossu G, Balocco M, Marchese R, Murgia D, Melis M, et al. A pilot trial of deferiprone for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Haematologica.* 2011;
91. Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, Bertini E, Russo L, Piga A, et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: Results of a phase II pilot trial. *Mov Disord.* 2011;
92. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2019;18(7):631–42.
93. Seitelberger F. Neuropathological conditions related to neuroaxonal dystrophy. *Acta Neuropathol.* 1971;
94. Li H, Zou Y, Bao X, Wang H, Wang J, Jin H, et al. Monozygotic twins with infantile neuroaxonal dystrophy: A case report and literature review. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016.
95. Rohani M, Shahidi G, Vali F, Lang AE, Slow E, Gahl WA, et al. Oculogyric crises in PLA2G6 associated neurodegeneration. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2018.
96. Bower MA, Bushara K, Dempsey MA, Das S, Tuite PJ. Novel mutations in siblings with later-onset PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN). *Movement Disorders.* 2011.
97. Kurian MA, Morgan N V., MacPherson L, Foster K, Peake D, Gupta R, et al. Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN). *Neurology.* 2008;
98. McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, Gregory A, Schenk JF, Zimmerman EA, et al. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology.* 2008;

99. Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New NBIA subtype: Genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology*. 2013.
100. Dogu O, Krebs C, Kaleagasi H, Demirtas Z, Oksuz N, Walker R, et al. Rapid disease progression in adult-onset mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Clin Genet*. 2013;
101. De Vloo P, Lee DJ, Dallapiazza RF, Rohani M, Fasano A, Munhoz RP, et al. Deep brain stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A meta-analysis. *Mov Disord*. 2019;34(2):264–73.
102. Gregory A, Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. *GeneReviews®* [Internet]. 1993;1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23447832>
103. Chard M, Appendino JP, Bello-Espinosa LE, Curtis C, Rho JM, Wei XC, et al. Single-center experience with Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN); expanding the phenotypic spectrum. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2019;20(February):100483. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100483>
104. Christoforou S, Christodoulou K, Anastasiadou V, Nicolaides P. Early-onset presentation of a new subtype of β -Propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) caused by a de novo WDR45 deletion in a 6 year-old female patient. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2019;(March):103765. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103765>
105. Hayflick SJ, Kruer MC, Gregory A, Haack TB, Kurian MA, Houlden HH, et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: A new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain*. 2013.
106. Dusi S, Valletta L, Haack TB, Tsuchiya Y, Venco P, Pasqualato S, et al. Exome sequence reveals mutations in CoA synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet*. 2014;
107. Annesi G, Gagliardi M, Iannello G, Quattrone A. Mutational analysis of COASY in an Italian patient with NBIA. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016.
108. Evers C, Seitz A, Assmann B, Opladen T, Karch S, Hinderhofer K, et al. Diagnosis of CoPAN by whole exome sequencing: Waking up a sleeping tiger's eye. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(7):1878–86.
109. Dick KJ, Al-Mjeni R, Baskir W, Koul R, Simpson MA, Patton MA, et al. A novel locus for an autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (SPG35) maps to 16q21-q23. *Neurology*. 2008;
110. Najim Al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1994;
111. Pietrzak A, Badura-Stronka M, Kangas-Kontio T, Felczak P, Kozubski W, Latos-Bielenska A, et al. Clinical and ultrastructural findings in an ataxic variant of Kufor-Rakeb syndrome. *Folia Neuropathol*. 2019;
112. Pelucchi S, Mariani R, Ravasi G, Pelloni I, Marano M, Tremolizzo L, et al. Phenotypic heterogeneity in seven Italian cases of aceruloplasminemia. *Park Relat Disord*. 2018;
113. Piperno A, Alessio M. Aceruloplasminemia: Waiting for an Efficient Therapy. *Front Neurosci*. 2018;

114. Walterfang M, March E, Varghese D, Miller K, Simpson L, Tomlinson B, et al. Schizophrenia-like psychosis and aceruloplasminemia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;
115. Kono S. Aceruloplasminemia. An Update [Internet]. 1st ed. Vol. 110, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2013. 125–151 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-410502-7.00007-7>
116. Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: Pathophysiology, presentation, differential diagnoses and management. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2016;2016.
117. Chinnery PF, Curtis AR, Fey C, Coulthard A, Crompton D, Curtis A, et al. Neuroferritinopathy in a French family with late onset dominant dystonia. *J Med Genet*. 2003;
118. Woodhouse NJY, Sakati NA. A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities. *J Med Genet*. 1983;
119. Bohlega S, Abusrair AH, Al-Ajlan FS, Alharbi N, Al-Semari A, Bohlega B, et al. Patterns of neurological manifestations in Woodhouse-Sakati Syndrome. *Park Relat Disord* [Internet]. 2019;69(October):99–103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.007>
120. Abusrair AH, Bohlega S, Al-Semari A, Al-Ajlan FS, Al-Ahmadi K, Mohamed B, et al. Brain MR imaging findings in Woodhouse-Sakati syndrome. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(12):2256–62.
121. Horvath R, Lewis-smith D, Duff J, Keogh M, Pyle A, Fletcher N. *Clinical / Scientific Notes*. 2015;1–4.
122. Perrine Susan. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2005;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
123. Pujol J, Junqué C, Vendrell P, Grau JM, Martí Vilalta JL, Olivé C, et al. Biological Significance of Iron-Related Magnetic Resonance Imaging Changes in the Brain. *Arch Neurol*. 1992;
124. Brass SD, Chen NK, Mulkern R V., Bakshi R. Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;
125. Arrighini GP, Maestro M, Moccia R. Magnetic properties of polyatomic molecules. I. Magnetic susceptibility of H₂O, NH₃, CH₄, H₂O₂. *J Chem Phys*. 1968;
126. Schenck JF. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Med Phys*. 1996;
127. Chua-anusorn W, St Pierre TG. Pathological Biomineralization of Iron. In: *Biomineralization - Medical Aspects of Solubility*. 2007.
128. Ropele S, Langkammer C. Iron quantification with susceptibility. *NMR Biomed*. 2017;30(4).
129. Hallgren B, Sourander P. THE EFFECT OF AGE ON THE NON-HAEMIN IRON IN THE HUMAN BRAIN. *J Neurochem*. 1958;
130. Krebs N, Langkammer C, Goessler W, Ropele S, Fazekas F, Yen K, et al. Assessment of trace elements in human brain using inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;
131. Schenck JF. Magnetic resonance imaging of brain iron. In: *Journal of the Neurological Sciences*. 2003.

132. Dusek P, Dezortova M, Wuerfel J. Imaging of Iron [Internet]. 1st ed. Vol. 110, International Review of Neurobiology. Elsevier Inc.; 2013. 195–239 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-410502-7.00010-7>
133. Vymazal J, Brooks RA, Baumgarner C, Tran V, Katz D, Bulte JWM, et al. The relation between brain iron and NMR relaxation times: An in vitro study. *Magn Reson Med*. 1996;
134. Chen JC, Hardy PA, Clauberg M, Joshi JG, Parravano J, Deck JHN, et al. T2 values in the human brain: Comparison with quantitative assays of iron and ferritin. *Radiology*. 1989;
135. Şahin N, Solak A, Genç B, Bilgiç N. Susceptibility-weighted MR imaging: Added value of susceptibility signals in diagnosis of hemorrhagic lesions of the brain. *Türk Beyin Damar Hast Derg*. 2014;20(3):77–86.
136. Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, Kido DK, Haacke EM. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*. 1997;
137. Haacke EM, Xu Y, Cheng YCN, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*. 2004;
138. De Rochefort L, Brown R, Prince MR, Wang Y. Quantitative MR susceptibility mapping using piece-wise constant regularized inversion of the magnetic field. *Magn Reson Med*. 2008;
139. De Rochefort L, Liu T, Kressler B, Liu J, Spincemaille P, Lebon V, et al. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: Validation and application to brain imaging. *Magn Reson Med*. 2010;
140. Reichenbach JR. The future of susceptibility contrast for assessment of anatomy and function. *NeuroImage*. 2012.
141. Cheng YCN, Neelavalli J, Haacke EM. Limitations of calculating field distributions and magnetic susceptibilities in MRI using a Fourier based method. *Phys Med Biol*. 2009;
142. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, Deistung A, Goessler W, Scheurer E, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage*. 2012;
143. Deistung A, Schäfer A, Schweser F, Biedermann U, Turner R, Reichenbach JR. Toward in vivo histology: A comparison of quantitative susceptibility mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R2*-imaging at ultra-high magnetic field strength. *Neuroimage*. 2013;
144. Schweser F, Deistung A, Lehr BW, Reichenbach JR. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. *Med Phys*. 2010;
145. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*. 1985;35(1):73–7.
146. Krystkowiak P, Du Montcel ST, Vercueil L, Houeto JL, Lagrange C, Cornu P, et al. Reliability of the Burke-Fahn-Marsden scale in a multicenter trial for dystonia. *Mov Disord*. 2007;22(5):685–9.
147. Brown RW, Cheng YCN, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design: Second Edition*. Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design: Second Edition. 2014.
148. Basser PJ, Mattiello J, Leihan D. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *J Magn Reson Ser B*. 1994;

- 149.Özcan A, Wong KH, Larson-Prior L, Cho ZH, Mun SK. Background and mathematical analysis of diffusion MRI methods. *International Journal of Imaging Systems and Technology*. 2012.
- 150.Özcan A. Complete Fourier direct magnetic resonance imaging (CFD-MRI) for diffusion MRI. *Front Integr Neurosci*. 2013;
- 151.Deistung A, Schweser F, Reichenbach JR. Overview of quantitative susceptibility mapping. *NMR in Biomedicine*. 2017.
- 152.Langkammer C, Schweser F, Shmueli K, Kames C, Li X, Guo L, et al. Quantitative susceptibility mapping: Report from the 2016 reconstruction challenge. *Magn Reson Med*. 2018;79(3):1661–73.
- 153.Duyn JH, Schenck J. Contributions to magnetic susceptibility of brain tissue. *NMR in Biomedicine*. 2017.
- 154.Li W, Avram A V., Wu B, Xiao X, Liu C. Integrated Laplacian-based phase unwrapping and background phase removal for quantitative susceptibility mapping. *NMR Biomed*. 2014;
- 155.Ferdinandusse S, Kostopoulos P, Denis S, Rusch H, Overmars H, Dillmann U, et al. Mutations in the Gene Encoding Peroxisomal Sterol Carrier Protein X (SCPx) Cause Leukencephalopathy with Dystonia and Motor Neuropathy. 2006;78(June):1046–52.
- 156.Jaberi E, Rohani M, Ali G, Na S, Are E, Soleimani M, et al. Neurobiology of Aging Identification of mutation in GTPBP2 in patients of a family with neurodegeneration accompanied by iron deposition in the brain. 2015;2–9.
- 157.Zheng W, Nichol H, Liu S, Cheng YCN, Haacke EM. Measuring iron in the brain using quantitative susceptibility mapping and X-ray fluorescence imaging. *Neuroimage*. 2013;78:68–74.
- 158.Liu C, Wei H, Gong N, Cronin M, Dibb R, Decker K. Quantitative Susceptibility Mapping: Contrast Mechanisms and Clinical Applications. *Tomography*. 2015;1(1):3–17.
- 159.Stüber C, Pitt D, Wang Y. Iron in multiple sclerosis and its noninvasive imaging with quantitative susceptibility mapping. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1).
- 160.Langkammer C, Pirpamer L, Seiler S, Deistung A, Schweser F, Frantal S, et al. Quantitative susceptibility mapping in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2016;11(9):1–13.
- 161.Barbosa JHO, Santos AC, Tumas V, Liu M, Zheng W, Haacke EM, et al. Quantifying brain iron deposition in patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping, R2 and R2*. *Magn Reson Imaging [Internet]*. 2015;33(5):559–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2015.02.021>
- 162.Langkammer C, Khalil M, Enzinger C. Mapping in Multiple Sclerosis 1. 2013;267(2):551–9.
- 163.Kim HG, Park S, Rhee HY, Lee KM, Ryu CW, Rhee SJ, et al. Quantitative susceptibility mapping to evaluate the early stage of Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin [Internet]*. 2017;16(August):429–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2017.08.019>
- 164.Dusek P, Tovar Martinez EM, Madai VI, Jech R, Sobesky J, Paul F, et al. 7-Tesla Magnetic Resonance Imaging for Brain Iron Quantification in Homozygous and Heterozygous PANK2 Mutation Carriers. *Mov Disord Clin Pract*. 2014;
- 165.Ishiyama A, Kimura Y, Iida A, Saito Y, Miyamoto Y, Okada M, et al. Transient swelling in the globus pallidus and substantia nigra in childhood suggests SENDA/BPAN. *Neurology*. 2018;90(21):974–6.

166. Darki F, Nemmi F, Möller A, Sitnikov R, Klingberg T. Quantitative susceptibility mapping of striatum in children and adults, and its association with working memory performance. *Neuroimage* [Internet]. 2016;136:208–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.065>
167. Fujiwara T, Watanabe Y, Tanaka H, Takahashi H, Nabatame S, Yi W, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) evaluation of infantile neuroaxonal dystrophy. *BJR|case reports*. 2019;
168. Löbel U, Schweser F, Nickel M, Deistung A, Grosse R, Hagel C, et al. Brain iron quantification by MRI in mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration under iron-chelating therapy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;
169. G. Z, F. Z, L. C, E. B, L. R, A. P, et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: Results of a phase II pilot trial. *Mov Disord*. 2011;



7. ÖZGEÇMİŞ

Özge UYGUN YILDIRAN

ozz_uygun@hotmail.com
uygunozz01@gmail.com

Tel: +90 532 156 16 40

EDUCATION

- **University of Istanbul, Istanbul Faculty of Medicine, Residency at Neurology Department (June, 2015-till present)**
- **University of Istanbul, Cerrahpasa Medical Faculty Diploma (August, 2014)**

PARTICIPATED RESEARCH STUDIES

Thesis study ‘Quantitative measurement of brain iron deposition in patients with Neurodegeneration of iron brain accumulation (NBIA)’ (Under Supervision of Prof. Dr.Zuhal Yapıcı, Child Neurology Unit, June 2017-currently,)

A multicenter, open-label, single arm, before and after switch study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of alemtuzumab in paediatric patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) with disease activity on prior disease modifying therapy (DMT)- EFC13429-Lemkids 2017-currently

An open label, multi-center long-term safety roll-over stud in patients with tuberous sclerosis complex(TSC) and refractory seizures who are judged by the Investigator to benefit from continued treatment with everolimus after completion of Study CRAD001M2304 (EXIST-3) 2016-currently

PUBLICATIONS:

Elmali AD, Simsekoglu R, Sahin E, Duman Ilki C, Uygun O, Coban O, Gurses C. Senile-Onset Subacute Sclerosing Panencephalitis, Presenting With Peculiar Findings. *Clinical EEG Neuroscience*, 2019

Uygun Ö, Gündüz T, Eraksoy M, Kürtüncü M. Adult-onset 4H leucodystrophy: a case presentation and review of the literature. *Acta Neurol Belg.*, 2020
doi: 10.1007/s13760-020-01297-3

POSTERS/PRESENTATIONS:

- *Uygun Ö, Göksungur T, Gündüz T, Sencer S, Eraksoy M* ‘Case Report: Differential Diagnosis of Genetic Other Diseases and Multiple Sclerosis’ Poster Presentation, 51st National Neurology Congress, Antalya
- *Uygun Ö, Yunisova G, Gürses C, Bebek N, Baykan B*, Two rare and different kind of reflex epilepsy in one family, Poster Presentation, 53rd Annual Neurological Society Meeting, Antalya, Turkey November 2017
- *Uygun Ö, Bebek N, Gürses C, Baykan B*, ‘Case Report: Lennox Gastaut like Syndrome in a patient has Acute lymphocytic leukemia and Herpes Encephalitis’ Poster Presentation 53rd Annual Neurological Society Meeting, Antalya, Turkey November 2017
- *Uygun Ö, Ekizoglu E, Taşdemir V, Yunisova G, Yeşilot N, Baykan B, Çoban O* ‘Clinical course of seizures in patients with cerebral venous thrombosis, Poster Presentation 4th European Academy of Neurology, Lisbon, Portugal, May 2018
- *Ekizoglu E, Taşdemir V, Yunisova G, Uygun Ö, Yeşilot N, Baykan B, Çoban O* ‘Headache characteristics and courses in patients diagnosed with cerebral venous thrombosis’ Poster Presentation 4th European Academy of Neurology, Lisbon, Portugal, May 2018
- *İlki C, Uygun Ö, Yazıcı A, Bebek N, G Candan, Baykan B* ‘Case Series :Four Women with Similar Uncommon Traits: Refractory Focal and Generalized Seizures, Photosensitivity and Catamenial Precipitation’ Poster Presentation 4th Congress of European Academy of Neurology, Lisbon, Portugal, May 2018
- *Uygun Ö, Gündüz T, Kürtüncü M, Eraksoy M* ‘Case Report: A Patient with 4H Syndrome who Presents in Adulthood’ Poster Presentation, 70th American Academy of Neurology Conference, Los Angeles, CA, April 2018
- *Uygun Ö, Yeşilot N, Çoban O* ‘Risk Factors, Etiology and Clinical Findings of Ischemic Stroke Patients with Systemic Vasculitis and Primary CNS Vasculitis’ Poster Presentation, 3rd European Stroke Organization Conference, Prague, Czech Republic, May 2017
- *Çelikkas E, Uygun Ö, Bebek N, Baykan B, Gürses G* ‘Case Report: Two Cases with Acquired Tourette Syndrome’ Poster presentation, 53rd Annual Neurological Society Meeting, Antalya, Turkey November 2017
- *Uygun Ö, Sezgin M, Tekçe Durmuş H, Baykan B* ‘Paroxysmal dysarthria and ataxia as a presenting symptom of leptomeningeal metastatic breast cancer’ Poster Presentation 52th Annual Neurological Society Meeting, Antalya, Turkey November 2016
- *Uygun Ö, Tektürk P, Eraksoy M, Yapıcı Z* ‘Three Cases in One Family with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) Presenting with Night Blindness’ Poster presentation’ 6th International Symposium on Pediatric Movement Disorders, Feb 2019
- *Uygun Ö, Esme Ekizoğlu, Nilüfer Yeşilot, Betül Baykan, Oğuzhan Çoban* ‘Clinical course of seizures in patients with cerebral venous thrombosis’ Poster Presentation, 71th American Academy of Neurology Conference, May 2019
- *Uygun Ö, Tuncay Gündüz, Murat Kürtüncü, Betül Baykan* ‘Comparison of headache characteristics in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder

and multiple sclerosis' Poster Presentation, 5th Congress of European Academy of Neurology, Oslo, Norway, June 2019

TRAININGS/WORKSHOPS/CONFERENCES:

- EEG Course in Practice, İstanbul, Turkey (05.03.2018-07.03.2018)
- 53rd Annual Neurological Society Meeting, Antalya, Turkey (24.11.2017-30.11.2017)
- 3rd European Stroke Organization Conference, Prague, Czech Republic (16.05.2017-18.05.2017)
- Postgraduate Training Course in Neurology, Istanbul, Turkey (11.05.2017-12.05.2017)
- Immunological Disorders of CNS, Eskişehir, İstanbul (17.03.2017-19.03.2017)
- Neuromuscular Diseases School, Ankara, Turkey (16.12.2016-17.12.2016)
- Multiple Sclerosis Course, Istanbul, Turkey (02.09.2016)
- Neuroradiology Course in Practice, İstanbul, Turkey (16.04.2016)
- 12th Winter Headache School, İstanbul, Turkey (19.02.2016-21.02.2016)
- İstanbul Child Neurology Spring Symposium: Pediatric Neurology, Mersin, Turkey (2.10.2015-5.10.2015)
- MDS Movement Disorders in Children and Adolescents, Groningen, Netherlands, (22.11.2018-23.11.2018)
- MDS-ES 12th Summer School for Young Neurologists, Padova, Italy (19.07.2019-21.07.2019)
- 6th international Symposium of Paediatric Movement Disorders, Barselona, Spain (07.02.2019-08.02.2019)
- 54th Annual Neurological Society Meeting, Antalya, Turkey (30.11.2018-06.12.2018)
- 8th Spring Symposium of Children and Adolescents Neurology, İstanbul, Turkey (19.10.2018-20.10.2018)
- EFC 13429 Lemkids European Investigators Meeting, Barcelona, Spain (17.09.2017-18.09.2017)
- MS Days 2019, İstanbul, Turkey, 31.10.2019-02.11.2019)
- 55th Annual Neurological Society Meeting, Antalya, Turkey (16.11.2019-20.11.2019)
- Internship in University of Ulm, Department of Pediatrics, Cystic Fibrosis Unit (01.07.2012-01.08.2012)

COMPUTER SKILLS

Microsoft Office (Word, Excel, Power Point, Outlook Express, Internet Explorer, SPSS)

LANGUAGES

Turkish (native), English (good), German(good)

MEMBERSHIPS

Member, Turkish Neurological Society: 2015- currently

Member, European Academy of Neurology: 2017-currently

Member, American Academy of Neurology; 2017-currently

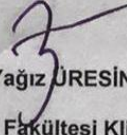
Member; Movement Disorders Society: 2018-

Member: Turkish Parkinson Society: 2018-



8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Sayı : 774 Konu: Prof. Dr. Zuhel YAPICI hk		
Tarih : 16.06.2017		
Sayın Prof. Dr. Zuhel YAPICI Nöroloji Anabilim Dalı		
İlgi : Nöroloji Anabilim Dalının 06/06/2017 gün ve 212539 sayılı yazısı		
Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Özge UYGUN' un yürüteceği 2017/658 dosya numaralı "Beynin demir birikimi ile nörodejenerasyonu grubu hastalıkları' ndan (NBIA) 'pantotenat kinaz eksiliğine bağlı nörodejenerasyon' (PKAN) tanılı hastalarda yüksek teslali MR yöntemleriyle bazal gangliyonlarda demir birikiminin kantitatif olarak ölçülmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 09/06/2017 gün ve 11 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.		
Bilgilerinizi rica ederim.		
 Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı		
Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu		

EK 2: AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Beyinde demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklarda (NBIA) Nicel duyarlılık haritalaması (QSM) yöntemiyle bazal gangliada demir birikiminin kantitatif olarak ölçülmesi ve klinik ile ilişkilendirilmesi çalışması

Bilgilendirilmiş Onam Formu

Beyinde demir birikimi ile giden nörodejenertaif hastalıklar (NBIA) genetik geçişli, çoğu otozomal resesif kalıtılan, akraba evliliğinde sık görülen ilerleyici hastalıklardır. Bu hastalıklarda beyinde bazal gangliada belirgin demir birikimi dikkati çekmekte ve bu birikimin hastalığın kliniğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu grup hastaların tanısında genetik inceleme ve Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) esastır.

Bu araştırmada amaç NBIA tanılı hastalarda bazal gangliada demir birikiminin yüksek teslalı (3T) MR incelemelerinden elde edilen nicel duyarlılık haritalaması (QSM) ile kantitatif olarak ölçümünün yapılmasıdır. Bu sayede demirin miktarı ile klinik ağırlık arasında bir ilişki varlığı-yokluğu, NBIA alt grupları arasında birikim açısından farklılık olup olmadığı araştırılacaktır. Yine bu çalışma ile ileride hastalara uygulanacak deferipron veya diğer yeni geliştirilen tedaviler sonrası yapılacak yeni ölçümler sayesinde klinik iyileşme ile demir birikimi arasındaki korelasyon değerlendirilecektir.

Bu araştırmada hastanıza/çocuğunuza kapsamlı nörolojik muayene nöroloji uzmanı tarafından yapılacak, hastalıkla ilgili nörolojik bulgular ayrıntılı olarak kaydedilecektir. Yine belirlenen ay ve günlerde nörolojik muayene tekrarlanacak uygun distoni skorlamaları yapılacaktır. NBIA tanısı genetik olarak kesinleşmiş 16 PKAN, 5 MPAN, 3 PLAN, 1 BPAN ve 2 Kufor Rakeb tanılı hasta değerlendirilecektir. Hastaların anestezi altında yüksek teslalı MR görüntülemeleri için uygun ortam koşulları sağlanacaktır. Bu araştırmanın süresi 2 yıl olarak öngörülmüştür, araştırmada yer alacak hasta sayısı 27 olup, yine hasta popülasyonunun yaş ve cinsiyet olarak uyumlu bulunduğu, herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü olmayan, nörolojik muayene bulgusu olmayan, daha öncesinde herhangi bir nedenle yapılan kranyal MR görüntülemelerinde patolojik özellik saptanmayan, aktif enfeksiyonu olmayan, kafa travması almamış sağlıklı 11 gönüllü çocuk seçilecektir. Kranyal MR görüntülemeleri Özel Acıbadem Altunizade Hastanesi'nde uzman radyologlar tarafından yorumlanacaktır. Çekim süresi ortalama 45 dk- 1saat arasında belirlenmiştir. Hastaların en az 6 saatlik açlıkla doktorlarımız tarafından kararlaştırılan saatte çekim yerinde olması planlanmıştır.

Hastanızın MRG çekimi öncesinde uzman anestezi hekimi tarafından genel anestezi ile uyutulması planlanmıştır. Hastanın anesteziye uygun olup olmadığı ile ilgili gerekli tetkikler yapılarak sonuçları uzman anestezi hekimleri tarafından değerlendirilecek ve hastanın anesteziye uygun olup olmadığı kararı verilecektir. Hasta uygun ise çekimin hemen öncesinde damar yolu açılarak anestetik madde veya sedatizan madde uygulanarak incelemelerin optimal koşullarda yapılması sağlanacaktır.

Genel anestezi doktor tarafından damar yolundan yada hava yoluyla verilen bir takım anestezi maddeleri ile bilincin durdurulmasıdır. Anestezi maddeleri kan yoluyla beyine ulaşarak beyinin ağırlı uyaranları algılamasını durdurur. Kullanılan anestezi maddeleri ile hastanın uyuması sağlanacak, maskeyle verilen oksijen ve anestezi maddenin yanında gerekirse hastanın solunumu bir cihaz yardımıyla sağlanacaktır. Gerek olursa hastanın solunumu için soluk borusuna bir tüp yerleştirilerek solunumun devamı sağlanacaktır.

Hasta uyutulduktan sonra kranyal MRG çekimine başlanacaktır. Bu işlem sırasında gerekli ilaç düzenlenmesi uzman anestezi hekimi tarafından yakın takiple yapılacaktır. Yaklaşık 1 saat sürecek çekim sonrasında hastanın almakta olduğu oksijen dışındaki diğer anestezi maddeleri kesilecektir. Hasta uyanana kadar yanında uzman anestezi hekimi takibe devam edecektir. Hasta güvenle ve huzurla uyandıktan sonra, yakın klinik takipte herhangi bir komplikasyon görülmeyen hastalar evlerine gönderilecektir.

Anestezi ile ilgili görülebilecek nadir sorunlar:

1) Mide içeriğinin solunum yoluna kaçması: En önemli ancak önlemi alındığında çok nadir görülen bir durumdur. Bu durumun engellenmesi için hastanın 6-8 saatlik bir açlık sonrası anesteziye alınması uygundur.

2) Genel anestezi uygulanan hastaların hemen hepsinde solunumun idamesi soluk borusuna yerleştirilen bir tüple olmaktadır, bu tüp yumuşak olup nefes borusuna zarar vermez. Ancak bazen dilin büyük olması, çenenin küçük olması, soluk borusunun önde olması gibi yapısal nedenlerden dolayı tüp yerleştirilemeyebilir. Bu durumda hastaya uygun diğer yöntemlerle solunum sağlanacaktır.

3) Tüpün yerleştirilmesi esnasında bazı organlarda; dudak, dil, diş, soluk borusu gibi yapılarda ezilmeler yada şişmeler görülebilir, bu durum geçicidir.

4) Damar yolu açılarak ilaçların toplardamardan verilmesi sırasında nadiren hastada damar yapısındaki varyasyonlara bağlı olarak iğn atardamara takılabilir ya da toplardamarın delinmesi sonucu bu bölgede şişlikler görülebilecektir ancak genellikle ciddi bir probleme yol açmayan durumlardır.

5) Ciddi kalp yetersizliği, kalp bloğu, kalp kapak hastalığı gibi ek kalp hastalığı olanlarda anestezi maddesi verilmesi nadiren ciddi problemlere yol açabilmektedir. Sizde böyle bir problem olmadığı zaten önceden muayene ve laboratuvar verileriyle anlaşılmıştır.

6) Anestezi maddelere bağlı olarak bazen hastalarda tansiyonda düşme ya da yükselme, ateşte düşme ya da yükselme, yine nabızda düşme ya da yükselme gibi durumlar çok nadir olarak ilaç alerjisi sonucu yaşam kaybı görülebilir.

7) Toplumda nadir olmakla birlikte bazen yapısal özelliklere bağlı olarak birtakım anestezi ilaçlarının kullanılmasından sonra sebebi bilinmeyen bir nedenle ateşin düşürülememesi yani malign hipertermi görülebilir. Bu durum çok nadir olmakla birlikte çoğu zaman ölümcül bir durumdur. Ailenizde, yakınlarınızda benzer bir durum geliştirse mutlaka doktorunuza bilgi vermelisiniz. Sizin hastalığınızla ilişkili böyle bir durum literatürde yoktur.

Araştırma kapsamında sizden beklenenler hastanız/çocuğunuz ile birlikte araştırmaya katılmanız, hastanızın anestezi öncesi gerekli görülen tetkikleri yaptırmanız, anesteziye uygunluk sağlandığında kranyal MR görüntülemesi için hatsanızı size bildirilen gün ve saatte çekim yerine getirmenizdir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0212 414 20 00-32578 no.lu telefondan Dr. Özge Uygun'a başvurabilirsiniz. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırma kapsamındaki bütün muayene ve testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin (ve hastanızın/çocuğunuzun) isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Hastanıza/çocuğunuza ve size ait tüm veriler gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlandığında kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde (hastanıza/çocuğunuza ait) tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Özge Uygun tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda uzmanlık tez konusu olan bu çalışma ile ilgili detaylı bilgilendirildim. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışında tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Özge Uygun'u 0 (212) 444 20 00 / 32578'den, Nöroloji Kürsü Sekreterliği'nden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir dūřünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllölük içerisinde kabul ediyorum.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendimin/hastamın/ocuğumun çalışmaya katılmasını isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Beypinde demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklarda (NBIA) Nicel duyarlılık haritalaması (QSM) yöntemiyle bazal gangliada demir birikiminin kantitatif olarak ölçölmesi ve klinik ile ilişkilendirilmesi araştırması kapsamında yapılan yüksek teslalı MR incelemesinin yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilmiştir. (Bu form 6 sayfadan oluşmaktadır.)

Bu çalışmadan elde edilecek bilgileri

Öğrenmek istiyorum: () Öğrenmek istemiyorum: ()

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no.)

Hasta Yakınının (Ebeveynin/Vasinin) Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no.)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-Soyadı, İmzası, Görevi

TARİH

EK 3- FAHN MARSDEN DİSTONİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Distoni Hareket Ölçeği

I. Ortaya Çıkarıcı Faktörler

A. Genel

- 0- İstirahat ve hareketle distoni yok
- 1- Distoni özel bir hareketle ortaya çıkıyor
- 2- Distoni birçok hareketle ortaya çıkıyor
- 3- Distoni uzak gövde parçalarının hareketiyle ya da zaman zaman istirahatte ortaya çıkıyor
- 4- İstirahatte distoni

B. Konuşma ve Yutma

- 1- Bazen biri ya da ikisi
- 2- Sıklıkla ikisinden biri
- 3- Sıklıkla biri ve bazen diğeri
- 4 -Sıklıkla ikisi birilkte

II. Şiddet Faktörleri

Gözler

- 0- Distoni yok
- 1- Belli belirsiz. Zaman zaman göz kırpma
- 2- Hafif. Gözün kapanmasına yol açan uzun spazmlar olmaksızın sık göz kırpma
- 3- Orta şiddette. Gözün kapanmasına yol açan uzun spazmlar, ancak gözler çoğunlukla açık
- 4- Şiddetli. Gözün kapanmasına yol açan uzun spazmlar, zamanın en az %30'unda gözler kapalı

Ağız

0- Distoni yok

1- Belli belirsiz. Zaman zaman yüz buruşturma ya da diğer ağız hareketleri (çenenin açılması, sıkılması dil hareketleri gibi)

2- Hafif .Hareketler zamanın %50'den azında var

3- Orta şiddetteki distonik hareketler ya da kasılmalar zamanın çoğunda var

4- Şiddetli distonik hareketler ya da kasılmalar zamanın çoğunda var

Konuşma ve Yutma

0- Normal

1- Belli belirsiz tutulum konuşma kolayca anlaşılıyor ya da zaman zaman boğulma

2- Konuşmanın anlaşılmasında biraz zorluk ya da sık boğulma

3- Konuşmanın anlaşılmasında belirgin zorluk ya da katı besinleri yutamama

4- Tam ya da tama yakın anartri yumuşak gıda ve sıvıları yutmada belirgin güçlük.

Boyun

0- Distoni yok

1- Belli belirsiz. Zaman zaman çekme

2- Görünür tortikollis ancak hafif

3- Orta dereceli çekme

4- Şiddetli çekme

Kollar

0- Distoni yok

1- Belli belirsiz distoni klinik olarak önemsiz.

2- Hafif .Görünür distoni ancak özürleyici değil.

3- Orta şiddetli. Tutabilir ve elini biraz kullanabilir.

4- Şiddetli. Tutamaz.

Gövde

- 0- Distoni yok
- 1- Belli belirsiz eğilme, klinik önemi yok
- 2- Görünür eğilme ancak ayakta durma ve yürümeyi etkilemiyor
- 3- Orta şiddette eğilme, ayakta durma ve yürümeyi etkilemiyor.
- 4- Ayakta durma ve yürümeye engel olan şiddetli eğilmeler

Bacaklar

- 0- Distoni yok
- 1- Belli belirsiz distoni, özürlülüğe yol açmıyor, klinik önemi yok
- 2- Hafif distoni-kolayca yardımsız yürür.
- 3- Orta dereceli distoni-yürüme şiddetle etkilenmiş ya da yardım gerekir.
- 4- Şiddetli. Tutulan ayağın üzerinde duramaz ya da yürüyemez.

2. Distoni Özürlülük Ölçeği

A. Konuşma

- 0- Normal
- 1- Belli belirsiz tutulma; kolayca anlaşılıyor.
- 2- Biraz anlaşma güçlüğü
- 3- Belirgin anlaşma güçlüğü
- 4- Tam ya da tama yakın anartri

B. Elyazısı (tremor ya da distoni)

- 0- Normal
- 1- Belli belirsiz zorluk; kolayca okunur
- 2- Hemen hemen okunmaz
- 3- Okunmaz
- 4- Kalemi tutumayı sürdüremez.

C. Beslenme

0- Normal

1- “Trikler”kullanıyor; bağımsız.

2- Beslenebilir, ancak kesemez

3- Sadece elleriyle beslenebilir

4- Tam bağımlı

D. Yeme/Yutma

0- Normal

1- Zaman zaman boğulma

2- Sık boğulma, zorlukla yutar.

3- Katı gıdaları yutamaz.

4- Yumuşak gıda ve sıvıları yutmakta belirgin zorluk

E. Hijyen

0- Normal

1- Beceriksiz; bağımsız.

2- Bazı etkinliklerde yardım gerekir

3- Çoğu etkinlikte yardım gerekir

4- Tüm etkinliklerde yardım gerekir

F.Giyinme

0- Normal

1- Beceriksiz; bağımsız.

2- Bazı etkinliklerde yardım gerekir

3- Çoğu etkinlikte yardım gerekir

4- Tüm etkinliklerde yardım gerekir

G. Yürüme

0- Normal

1- Belli belirsiz anormallik; zor farkedilir.

2- Orta dereceli anormallik; dışardan fark edilir.

3- Belirgin anormal

4- Yardımla yürür

6- Tekerlekli sandalyeye bağımlı.

